



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112517** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

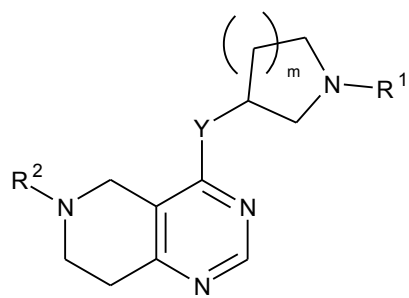
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 13598	(72) Винахідник(и): Кук Найджел Грейєм (GB/CH), Фернандес Гомес Дос Сантос Пауло (PT/CH), Гравело Надеж (FR/CH), Хебах Крістіна (DE/CH), Хьогенауер Клеменс (AT/CH), Холлінгворт Грегорі (GB), Сміт Еліксандер Бекстер (GB/CH), Солдерманн Ніколас (FR/CH), Штовассер Франк (DE/CH), Странг Росс (GB/CH), Туфіллі Нікола (IT/CH), фон Матт Анетт (DE/CH), Вольф Ромен (LU/CH), Зекрі Фредерік (FR/US)
(22) Дата подання заявки: 06.07.2011	(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.09.2016	(74) Представник: Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/361,589	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008130481 (A1), 30.10.2008 WO 2006119504 (A2), 09.11.2006 MARONE R. ET AL: "Targeting phosphoinositide 3-kinase-Moving towards therapy", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA - PROTEINS & PROTEOMICS, ELSEVIER, NETHERLANDS, vol. 1784, no. 1, 12 October 2007, p 159-185
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.07.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2013, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.09.2016, Бюл.№ 18	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2011/061393, 06.07.2011	

(54) ТЕТРАГІДРОПІРИДОПІРИМІДИНОВІ ПОХІДНІ**(57) Реферат:**

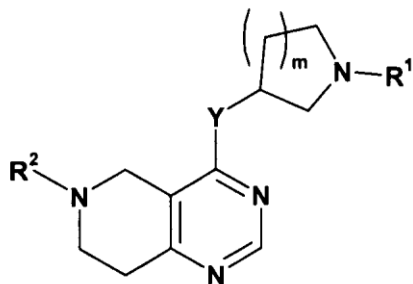
Даний винахід стосується заміщених тетрагідропіридопиримідинових похідних формули (I):

UA 112517 C2



, (I)

де Y, R¹, R² та m приймають значення, представлені у описі. Дані сполуки є придатними для лікування розладу або захворювання, опосередкованого активністю PI3K-ферментів.



(II)

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

Даний винахід відноситься до одержання та застосування нових тетрагідропіридопіримідинових похідних як потенціальних лікарських засобів у вільній формі або у вигляді фармацевтично прийнятної солі з цінними лікарськими властивостями, такими як, наприклад, метаболічна стабільність та підходящі фармакокінетичні властивості, для модулювання, зокрема інгібування, активності або функціонування сімейства фосфоінозитид 3' OH кіназ (далі у даному винаході РІЗК).

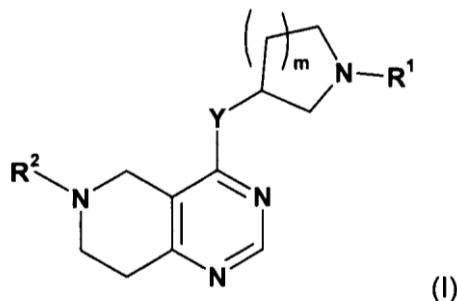
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

Даний винахід відноситься до лікування або окремо, або у комбінації з одним або більше іншими фармакологічно активними сполуками, РІЗК-опосередкованих захворювань, включаючи, але не обмежуючись ними, аутоімунні захворювання, запальні захворювання, алергічні захворювання, захворювання дихальних шляхів, такі як астма та ХОЗЛ, відторгнення трансплантату, рак гемопоетичного походження або тверді пухлини.

Даний винахід також відноситься до лікування або окремо, або у комбінації з одним або більше іншими фармакологічно активними сполуками, включаючи способи лікування станів, захворювань або розладів, у яких одна або більше з функцій В-клітин, така як продукування антитіл, презентація антигену, синтез цитокінів або лімфоїдний органогенез, є порушеними або небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, пухирчатку звичайну, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, важку міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-зв'язаний васкуліт, криоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, хронічну аутоімунну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (антитіло-опосередковане відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами гіпергостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантату та рак гематопоетичного походження, включаючи, але не обмежуючись ними, множинну мієлому, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз; лімфолейкоз; мієлоїдний лейкоз; неходжкінську лімфому, лімфому, справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію; мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією та макроглобулінемію Вальденстрема.

СУТЬ ДАНОГО ВІНАХОДУ

В першому аспекті даний винахід відноситься до тетрагідропіридопіримідинових сполук формули (I) та/або їх фармацевтично прийнятних солей та/або сольватів:



де

Y вибраний з O або NR³;

R¹ вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу,

або

-C(O)-R⁴,

де

R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкілсульфоніл-C₁-C₈-алкілу, гетероциклілу, гетероциклілокси, гетероцикліл-C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілу, C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарил-C₁-C₈-алкілу, гідрокси, C₁-C₈-алкокси, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно або N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно,

де "C₁-C₈-алкіл" у N-C₁-C₈-алкіламіно та N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C₁-C₄-алкокси;

де "C₃-C₁₂-циклоалкіл" у C₃-C₁₂-циклоалкілі та C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-

C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" вибраний з оксиранілу, азиридинілу, оксетанілу, тіетанілу, азетидинілу, піролідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофенілу, 2,3-дигідрофуранілу, 2,5-дигідрофуранілу, 2,3-дигідротіофенілу, 1-піролінілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, азепанілу, тіепанілу або оксепанілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть необов'язково бути окиснені до різних ступенів окиснення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, тіофенілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, тiazолілу, іzотiazолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тріазолілу, 1,2,4-тріазолілу, 1,2,5-тріазолілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-тріазинілу, 1,2,4-тріазинілу або 1,3,5-тріазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також бути необов'язково окиснені до різних ступенів окиснення;

R² вибраний з фенілу, нафтилу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, хіолінілу або ізохінолінілу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

R³ вибраний з H, C₁-C₄-алкілу або галоген-C₁-C₄-алкілу; та

m вибраний з 0 або 1.

ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1 показує порошкову рентгенівську дифрактограму цитратної солі прикладу 1

Фігура 2 показує порошкову рентгенівську дифрактограму фумаратної солі прикладу 1

Фігура 3 показує порошкову рентгенівську дифрактограму нападизилатної солі прикладу 1

Фігура 4 показує порошкову рентгенівську дифрактограму фосфатної солі прикладу 67

Фігура 5 показує порошкову рентгенівську дифрактограму HCl солі прикладу 67

Фігура 6 показує порошкову рентгенівську дифрактограму гіпуратної солі прикладу 67

Фігура 7 показує порошкову рентгенівську дифрактограму безводної форми прикладу 1

Фігура 8 показує порошкову рентгенівську дифрактограму тригідрату прикладу 1

Фігура 9 показує порошкову рентгенівську дифрактограму безводної форми прикладу 67

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

Передбачається, що будь-яка формула, приведена у даному винаході, представляє гідрати, сольвати та поліморфи даних сполук, та їх суміші.

Якщо не зазначено особливо, термін "сполуки у відповідності з даним винаходом" відноситься до сполук формули (I) та їх підформул, солей сполук, гідратів або сольватів сполук, солей сполук, а також стереоізомерів (включаючи діастереоізомери та енантіомери), таутомерів та ізотопно-мічених сполук (включаючи заміщення дейтерієм).

Як застосовують у даному винаході, форми однини, що застосовують у контексті даного винаходу, особливо у контексті формули винаходу, інтерпретуються як такі, що включають і форми однини, і форми множини, якщо не вказано інакше у даному винаході або явно суперечить по смислу.

Всі способи, описані у даному винаході, можна здійснювати у будь-якому підходящому порядку, якщо не зазначено особливо у даному винаході або інакше явно суперечить по смислу. Застосування будь-якого та всіх прикладів або мови прикладів, наприклад, "такий як", приведених у даному винаході, мається на увазі просто для більш гарного освітлення даного винаходу та не представляє обмеження обсягу даного винаходу інакше, ніж заявлено.

Даний винахід може бути більш повно зрозумілим згідно із наступним описом, включаючи наступний словник термінів та заключні приклади. Як застосовують у даному винаході, терміни

"включаючи", "що складається" та "що містить" застосовують у даному винаході у їх відкритому, необмежувачому смислі. Коли згадуються сполуки формули I, мається на увазі, що вони включають також таутомери та N-оксиди сполук формули I.

Таутомери, такі як таутомери кето- та енольної форм, лактамної та лактимної форм, амідної форми та форми імідокислоти або енамінової форми та імінової форми, можуть бути представлені, наприклад, у R1 або R2 частині сполук формули I. Атоми азоту тетрагідропіридопіримідинового скелету сполук формули I, а також гетероциклічні та гетероарильні залишки, що містять атоми азоту, можуть утворювати N-оксиди.

При застосуванні форми множини для сполук, солей та подібних, вона також має на увазі одну сполуку, сіль або подібне.

Загальні терміни, застосовні у даному винаході нижче та вище, переважно мають у контексті даного винаходу наступні значення, якщо не зазначено особливо:

Як застосовують у даному винаході, термін "алкіл" відноситься до повністю насиченого розгалуженого, включаючи одне або декілька розгалужень, або нерозгалуженого вуглеводневого фрагменту, що містить аж до 20 атомів вуглецю. Якщо не передбачено інше, алкіл відноситься до вуглеводневих фрагментів, що містять 1-16 атомів вуглецю, 1-10 атомів вуглецю, 1-7 атомів вуглецю або 1-4 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають, але не обмежуються ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил та подібні. Звичайно, алкільні групи містять 1-7, більш переважно 1-4 атоми вуглецю.

Як застосовують у даному винаході, термін "галогеналкіл" відноситься до алкілу, як визначено у даному винаході, який заміщений однією або більше галогеновими групами, як визначено у даному винаході. Галогеналкіл може представляти собою моногалогеналкіл, дигалогеналкіл або полігалогеналкіл, включаючи пергалогеналкіл. Моногалогеналкіл може містити один йод, бром, хлор або фтор у алкільній групі. Дигалогеналкільні та полігалогеналкільні групи можуть містити два або більше однакових галогенових атомів або комбінацію різних галогенових атомів у алкілі. Звичайно полігалогеналкіл містить аж до 12, або 10, або 8, або 6, або 4, або 3, або 2 галогенових груп. Необмежуючі приклади галогеналкілів включають фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил та дихлорпропіл. Пергалогеналкіл відноситься до алкілу, що містить замість всіх атомів водню атоми галогену.

Як застосовують у даному винаході, термін "гетероциклі" або "гетероциклічний" відноситься до 3-7 членного моноциклічного або 7-10 членного насиченого або частково насиченого кільця або кільцевої системи, яка містить, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O та S, де N та S можуть також бути необов'язково окисленими до різних ступенів окислення. "Гетероциклі" може бути приєднаний до гетероатому або атому вуглецю. "Гетероциклі" може включати конденсовані кільця або кільця, з'єднані містковим зв'язком, а також спіроциклічні кільця. Приклади гетероциклів включають оксираніл, азиридиніл, оксетаніл, тіетаніл, азетидиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідрофураніл, 2,3-дигідротіофеніл, 1-піролініл, 2-піролініл, 3-піролініл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, азепаніл, тіепаніл та оксепаніл.

Як застосовують у даному винаході, термін "гетероарил" відноситься до 4-, 5-, 6- або 7-членного моноциклічного, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членного біциклічного або 10-, 11-, 12-, 13-, 14- або 15-членного трициклічного ненасиченого кільця або кільцевої системи, що несе максимально можливу кількість спряжених подвійних зв'язків у кільці (кільцях), які містять, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O та S, де N та S, можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення. "Гетероарил" може бути приєднаний до гетероатому або атому вуглецю. "Гетероарил" може включати конденсовані кільця або кільця, з'єднані містковим зв'язком, а також спіроциклічні кільця. Приклади гетероарилу включають фураніл, тіофеніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,2,4-триазиніл та 1,3,5-триазиніл.

Як застосовують у даному винаході, термін "циклоалкіл" відноситься до насичених або частково ненасичених моноциклічних, біциклічних або трициклічних вуглеводневих груп з 3-12 атомами вуглецю. Якщо не передбачено інше, циклоалкіл відноситься до циклічних

вуглеводневих груп, що містять від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю або від 3 до 7 кільцевих атомів вуглецю. Типові біциклічні вуглеводневі групи включають октагідроінділ, декагідронафтил. Типові трициклічні вуглеводневі групи включають біцикло[2,1,1]гексил, біцикло[2,2,1]гептил, біцикло[2,2,1]гептеніл, 6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептил, 2,6,6-триметилбіцикло[3,1,1]гептил, біцикло[2,2,2]октил. Приклади тетрациклічних вуглеводневих груп включають адамантил.

Як застосовують у даному винаході, термін "окси" відноситься до -О- лінкерної групи.

Як застосовують у даному винаході, термін "карбокси" або "карбоксил" представляє собою -COOH.

Як застосовують у даному винаході, всі замісники пишуться у ряд, показуючи порядок функціональних груп, з яких вони складаються. Функціональні групи визначені у даному винаході вище.

"Лікування" включає профілактичне (превентивне) та терапевтичне лікування, а також уповільнення розвитку захворювання або розладу.

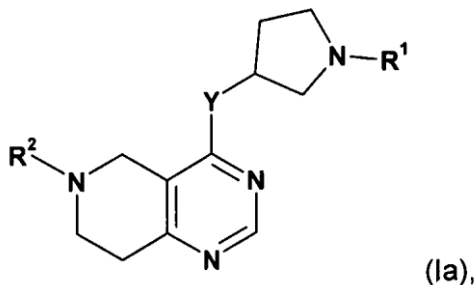
"Комбінація" відноситься або до фіксованої комбінації у одиничній лікарській формі, або до набору частин для комбінованого введення, де сполука формули (I) та партнер комбінації (наприклад, інший лікарський засіб, як пояснюється нижче, що також називається "терапевтичний агент" або "співагент") можна вводити незалежно одночасно або окремо через інтервали часу, особливо коли дані інтервали часу допускають, щоб партнери комбінації проявляли сумісний, наприклад, синергетичний ефект. Мається на увазі, що терміни "сумісне введення" або "комбіноване введення" або подібні, як застосовують у даному винаході, включають введення вибраного партнера комбінації одному суб'єкту, що потребує лікування, наприклад, пацієнту, та мається на увазі, що вони включають режими лікування, у яких дані агенти необов'язково вводять тим же шляхом введення або в один і той же час. Термін "фармацевтична комбінація", як застосовують у даному винаході, позначає продукт, який є результатом змішування або комбінування більше ніж одного активного інгредієнту та включає і фіксовані, і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" позначає те, що і активні інгредієнти, наприклад, сполука формули (I), та партнер комбінації вводять пацієнту одночасно у вигляді одиничної лікарської форми або дози. Термін "нефіксована комбінація" позначає те, що і активні інгредієнти, наприклад, сполука формули (I), та партнер комбінації вводять пацієнту у вигляді окремих лікарських форм або одночасно, паралельно або послідовно без конкретних обмежень часу, де дане введення забезпечує терапевтично ефективними концентраціями двох сполук у тілі пацієнта. Останнє також застосовне до коктель-терапії, наприклад, введення трьох або більше активних інгредієнтів.

Різні варіанти здійснення даного винаходу описані у даному винаході. Зрозуміло, що ознаки, описані у кожному варіанті здійснення, можна комбінувати з іншими описаними ознаками, отримуючи додаткові варіанти здійснення.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтично прийнятних проліків сполуки формули (I). Зокрема, даний винахід також відноситься до проліків сполуки формули I, як визначено у даному винаході, які перетворюються *in vivo* у саму сполуку формули I. Отже, будь-яке посилання на сполуку формули I слід розуміти як посилання на відповідні проліки сполуки формули I, в залежності від конкретного випадку та підручних засобів.

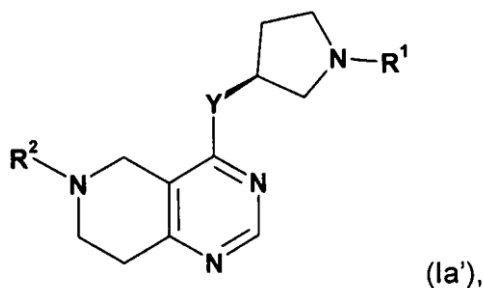
Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтично прийнятних метаболітів сполуки формули (I).

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, що вибирають зі сполуки формули (Ia)



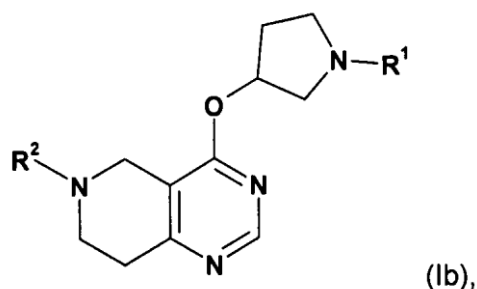
де R¹, R² та Y приймають значення, визначені вище.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, що вибирають зі сполуки формули (Ia):



де R^1 , R^2 та Y приймають значення, визначені вище.

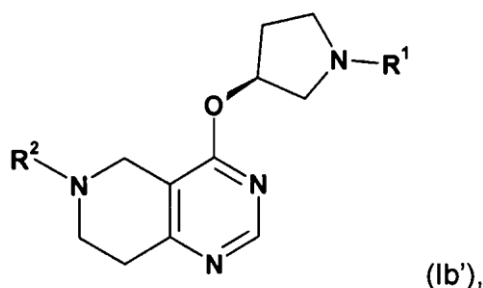
У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, що вибирають зі сполуки формули (Ib):



5

де R^1 та R^2 приймають значення, визначені вище.

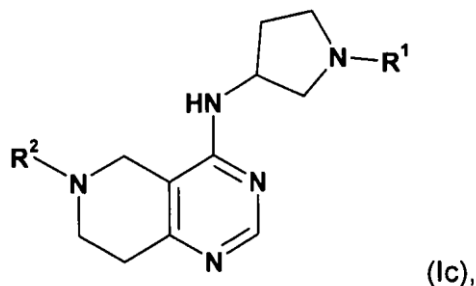
У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, що вибирають зі сполуки формули (Ib'):



10

де R^1 та R^2 приймають значення, визначені вище.

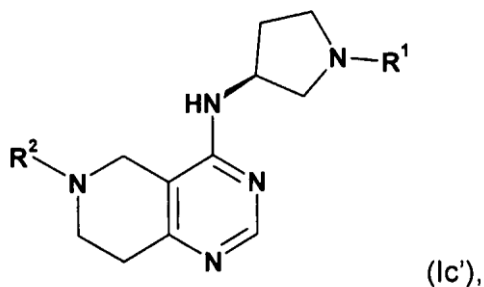
У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, що вибирають зі сполуки формули (Ic):



де R^1 та R^2 приймають значення, визначені вище.

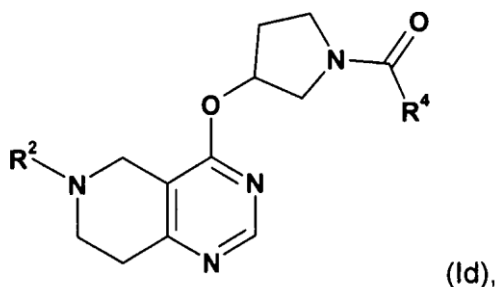
15

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, що вибирають зі сполуки формули (Ic'):



де R^1 та R^2 приймають значення, визначені вище.

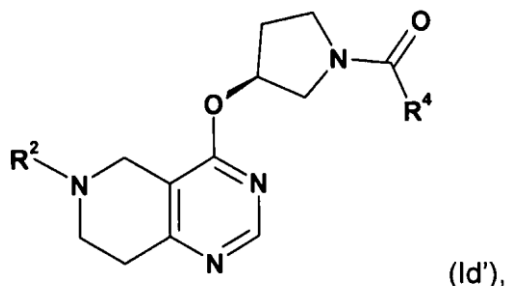
У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольову, що вибирають зі сполуки формули (Id):



5

де R^4 та R^2 приймають значення, визначені вище.

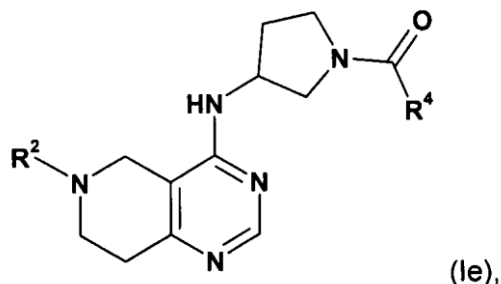
У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольову, що вибирають зі сполуки формули (Id'):



10

де R^4 та R^2 приймають значення, визначені вище.

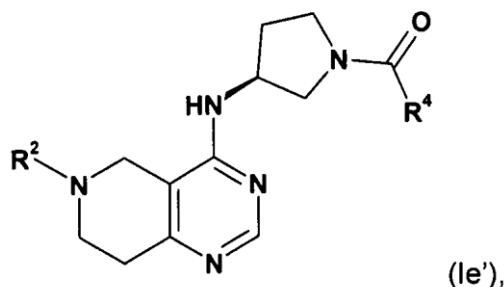
У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольову, що вибирають зі сполуки формули (Ie):



де R^4 та R^2 приймають значення, визначені вище.

15

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольову, що вибирають зі сполуки формули (Ie')



де R^4 та R^2 приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^2 вибраний з нафтилу, піридилу або піримідинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно, C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^2 вибраний з 3-піридилу або 5-піримідинілу; кожен з яких заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно, C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, де один із замісників розташовується у пара-положенні відносно місця приєднання R^2 до скелету сполуки.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^2 вибраний з 3-піридилу або 5-піримідинілу; кожен з яких заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, C_1 - C_4 -алкілу, галоген- C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкокси або аміно, де один із замісників розташовується в пара-положенні відносно місця приєднання R^2 до скелету сполуки.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^2 вибраний з 3-піридилу або 5-піримідинілу; кожен з яких заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, трифторметилу, метокси або аміно, де один із замісників розташовується в пара-положенні відносно місця приєднання R^2 до скелету сполуки.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia) або (Ia') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^3 представляє собою H.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^1 вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^1 вибраний з піридилу або піримідинілу.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^1 представляє собою $-C(O)-R^4$, де R^4 приймає значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де R^1 представляє собою $-C(O)-R^4$, де R^4 приймає значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic'), де R^1 представляє собою $-C(O)-R^4$; або сполуки формул (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл- C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_{12} -циклоалкілу, гетероарилу, C_1 - C_8 -алкокси або N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно,

де " C_1 - C_8 -алкіл" у N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C_1 - C_4 -алкокси;

де "C₃-C₁₂-циклоалкіл" у C₃-C₁₂-циклоалкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" вибраний з піролідинілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу або піперазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, піридили, піразинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкілкарбонілу;

де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic'), де R¹ представляє собою -C(O)-R⁴; або сполуки формул (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

R⁴ вибраний з гетероциклілу, C₄-C₈-циклоалкілу або гетероарилу;

де "C₃-C₁₂-циклоалкіл" може бути незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, C₁-C₄-алкілу, гідроксилу, C₁-C₄-алкокси;

де "гетероцикліл" вибраний з піролідинілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу або піперазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₄-алкілу, гідроксилу, C₁-C₄-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, піридили, піразинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, гідроксилу;

де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic'), де R¹ представляє собою -C(O)-R⁴; або сполуки формул (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або їх фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

R⁴ вибраний з гетероциклілу;

де "гетероцикліл" вибраний з піролідинілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу або піперазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₄-алкілу, гідроксилу, C₁-C₄-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic'), де R¹ представляє собою -C(O)-R⁴; або сполуки формул (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або їх фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси або N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно,

де "C₁-C₈-алкіл" у N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C₁-C₄-алкокси.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic'), де R¹ представляє собою -C(O)-R⁴; або сполуки формул (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або їх фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic'), де R¹ представляє собою -C(O)-R⁴; або сполуки формул (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або їх фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

R² вибраний з 3-піридили або 5-піримідинілу; кожен з яких заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, трифторметилу, метокси або аміно, де один із замісників розташовується у пара-положенні відносно місця приєднання R² до скелету сполуки, та

R^4 вибраний з гетероциклілу;
де "гетероцикліл" вибраний з піролідінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу або піперазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C_1 - C_4 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_4 -алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окиснення.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формул (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) або (Ic'), де R^1 представляє собою $-C(O)-R^4$; або сполуки формул (Id), (Id'), (Ie) або (Ie') та/або їх фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

R^2 вибраний з 3-піридилу або 5-піримідинілу; кожен з яких заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, трифторметилу, метокси або аміно, де один із замісників розташовується в пара-положенні відносно місця приєднання R^2 до скелету сполуки, та

R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси або N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно,

де " C_1 - C_8 -алкіл" в N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C_1 - C_4 -алкокси.

У іншому варіанті здійснення окремі сполуки згідно з даним винаходом є сполуками, приведеними у параграфі Прикладів нижче.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), вибраної з {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону;

{3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону;

{(S)-3-[6-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону;

{3-[6-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону;

2-метокси-5-{4-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрилу;

2-метокси-5-{4-[1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрилу;

1-{(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-ону;

1-{3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-ону;

{(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону;

{3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону;

2-аміно-5-{4-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрилу;

2-аміно-5-{4-[1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрилу;

(S)-(3-(6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанону;

(3-(6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанону;

(S)-2-метокси-5-(4-(1-(2-метоксиацетил)піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-іл)нікотинонітрилу;

2-метокси-5-(4-(1-(2-метоксиацетил)піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-іл)нікотинонітрилу;

(S)-5-(4-(1-(циклопентанкарбоніл)піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-іл)-2-метоксинікотинонітрилу;

5-(4-(1-(циклопентанкарбоніл)піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-іл)-2-метоксинікотинонітрилу;

(2,4-диметиллоксазол-5-іл)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}метанону;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(S)-(3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл)(морфоліно)метанону;

(3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл)(морфоліно)метанону;

5 (S)-(4-гідроксипіперидин-1-іл)(3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл)метанону;

4-гідроксипіперидин-1-іл)(3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл)метанону;

10 (S)-N-(2-гідроксиетил)-3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)-N-метилпіролідін-1-карбоксаміду;

N-(2-гідроксиетил)-3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)-N-метилпіролідін-1-карбоксаміду;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл)етанону;

15 1-(4-(3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл)етанону;

(S)-2-метокси-5-(4-(1-(морфолін-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-іл)нікотинонітрилу;

20 2-метокси-5-(4-(1-(морфолін-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-іл)нікотинонітрилу;

(S)-(3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл)(оксазол-4-іл)метанону;

(3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл)(оксазол-4-іл)метанону;

25 1-(4-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбоніл)піперидин-1-іл)етанону;

1-(4-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбоніл)піперидин-1-іл)етанону;

30 ((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл)-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)метанону;

{3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл)-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)метанону;

((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл)оксазол-5-ілметанону;

35 {3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл)оксазол-5-ілметанону;

((S)-3-[6-(6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанону; або

40 {3-[6-(6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанону.

Сполуки формули (I) можуть мати різні ізомерні форми. Як застосовують у даному винаході, термін "оптичний ізомер" або "стереоізомер" відноситься до будь-якої з різних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для зазначеної сполуки у відповідності з даним винаходом, та включають геометричні ізомери. Зрозуміло, що замісник можна приєднувати через хіральний центр атому вуглецю. Отже, даний винахід включає енантіомери, діастереомери або рацемати сполуки. "Енантіомери" представляють собою пару стереоізомерів, які є дзеркальними зображеннями один іншого, що не накладаються. Суміш 1:1 пари енантіомерів представляє собою "рацемічну" суміш. Термін застосовують для позначення рацемічної суміші при необхідності. "Діастереоізомери" представляють собою стереоізомери, які містять, щонайменше, два асиметричних атоми, але які не є дзеркальними зображеннями один іншого. Абсолютну стереохімію показують відповідно до R-S системи Кана-Інгольда-Прелога. Коли сполука представляє собою чистий енантіомер, стереохімію кожного хіального атому можна показати або R або S. Розділені сполуки, чия абсолютна конфігурація невідома, можна позначити (+) або (-) в залежності від напрямку (право- або лівообертальна), у якому вони обертають плоскополяризоване світло при довжині хвилі натрієвої D лінії. Певні сполуки, описані у даному винаході, містять один або більше асиметричних центрів або осей та можуть давати енантіомери, діастереомери та інші стереоізомерні форми, які можна визначити, стосовно абсолютної стереохімії, як (R)- або (S)-. Мається на увазі, що даний винахід включає всі дані можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми та проміжні суміші. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можна отримати, застосовуючи хіральні синтони або

хіральні реагенти, або розділяти, застосовуючи загальноприйняті способи. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, замісник може мати E- або Z-конфігурацію. Якщо сполука містить дизаміщений циклоалкіл, циклоалкільний замісник може мати цис- або транс-конфігурацію. Мається на увазі, що всі таутомерні форми також включені.

5 Як застосовують у даному винаході, термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполук у відповідності з даним винаходом та які звичайно не є біологічно або інакше небажаними. У багатьох випадках, сполуки у відповідності з даним винаходом здатні утворювати кислі та/або основні солі за рахунок наявності аміно та/або карбоксильної груп або аналогічних їм груп.

10 Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти можна отримати з неорганічними та органічними кислотами, наприклад, ацетатну, аспартатну, бензоатну, безилатну, бромідну/гідробромідну, бікарбонатну/карбонатну, бісульфатну/сульфатну, камфорсульфонатну, хлоридну/гідрохлоридну, хлортеофілінатну, цитратну, етандисульфатну, фумаратну, глюцептатну, глюконатну, глюкуронатну, гіпуратну, 15 гідройодидну/йодидну, ізетіонатну, лактатну, лактобіонатну, лаурилсульфатну, малатну, малеатну, малонатну, манделатну, мезилатну, метилсульфатну, нафтоатну, напсилатну, нікотинатну, нітратну, октадеканоатну, олеатну, оксалатну, пальмітатну, памоатну, фосфатну/гідрофосфатну/дигідрофосфатну, полігалактуронатну, пропіонатну, стеаратну, сукцинатну, сульфосаліцилатну, тартратну, тозилатну та трифторацетатну солі.

20 Неорганічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та т.п.

Органічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколевую кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, 25 бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфокислоту, етансульфокислоту, толуолсульфокислоту, сульфосаліцилову кислоту та подібні. Фармацевтично прийнятні солі приєднання основ можна отримати з неорганічними та органічними основами. Неорганічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, амонієві солі та солі металів з колонок 1-12 періодичної 30 таблиці. У певних варіантах здійснення солі отримані з натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, срібла, цинку та міді; особливо підходящі солі включають амонієві, калієві, натрієві, кальцієві та магнієві солі.

Органічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються у 35 природі, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли та подібні. Певні органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та триметамін.

Фармацевтично прийнятні солі у відповідності з даним винаходом можна отримати з вихідної сполуки, основної або кислої молекули, загальноприйнятими хімічними способами. 40 Звичайно дані солі можна отримати реакцією форм вільної кислоти даних сполук із стехіометричною кількістю підходящої основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат Na, Ca, Mg або K або подібні), або реакцією форм вільних основ даних сполук із стехіометричною кількістю підходящої кислоти. Дані реакції звичайно проводять у воді або у органічному розчиннику, або у суміші обох. Звичайно застосування неводної суміші, подібної ефіру, етилацетату, етанолу, ізопропанолу або ацетонітрилу, є бажаним, де прийнятно. Список 45 додаткових підходящих солей можна знайти, наприклад, у "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); та у "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

50 Для цілей виділення або очищення також можливе застосування фармацевтично неприйнятних солей, наприклад, пікратів або перхлоратів. Для терапевтичного застосування використовують тільки фармацевтично прийнятні солі або вільні сполуки.

Приймаючи до уваги близьку спорідненість нових сполук формули (I) у вільній формі та сполук у вигляді їх солей, включаючи ті солі, які можна застосовувати як проміжні сполуки, 55 наприклад, при очищенні або виявленні нових сполук, будь-яке посилання на сполуки або сполуку формули (I) у даному винаході, вище або нижче, слід розуміти як посилання на сполуку у вільній формі та/або також на одну або більше її солей, в залежності від конкретного випадку та підручних засобів, а також на один або більше сольватів, наприклад, гідратів.

60 Мається на увазі, що будь-яка формула, приведена у даному винаході, представляє немічені форми, а також ізотопно-мічені форми сполук. Ізотопно-мічені сполуки мають

структури, показані формулами, приведеними у даному винаході за виключенням того, що один або більше атомів заміщені атомом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можна вводити у сполуки у відповідності з даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , відповідно. Даний винахід включає різні ізотопно-мічені сполуки, як визначено у даному винаході, наприклад, сполуки, у яких присутні радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , або сполуки, у яких присутні нерадіоактивні ізотопи, такі як ^2H та ^{13}C . Дані ізотопно мічені сполуки є придатними у метаболічних дослідженнях (з ^{14}C), дослідженнях кінетики реакції (наприклад, з ^2H або ^3H), способах детекції або одержання зображення, таких як позитронно-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), включаючи аналізи розподілу лікарських засобів або субстратів у тканинах, або у радіаційному лікуванні пацієнтів. Зокрема, ^{18}F або мічена сполука може бути особливо придатна для PET або SPECT досліджень. Ізотопно-мічені сполуки у відповідності з даним винаходом та їх проліки можна звичайно отримати проведенням способів, описаних на схемах або у прикладах та прикладах одержання, описаних нижче, заміщенням ізотопно-неміченого реагенту легко доступним ізотопно-міченим реагентом.

Далі, заміщення більш важкими ізотопами, зокрема дейтерієм (тобто ^2H або D), може давати певні терапевтичні переваги, що є результатом більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищеного *in vivo* часу напіввиведення або зниженої потрібної дози або підвищення терапевтичного індексу. Зрозуміло, що дейтерій у даному контексті вважають замісником сполуки формули (I). Концентрація даного більш важкого ізотопу, наприклад, дейтерію, може визначатися ізотопним коефіцієнтом збагачення. Термін "ізотопний коефіцієнт збагачення", як застосовують у даному винаході, означає відношення між розповсюдженістю ізотопу та розповсюдженістю у природі зазначеного ізотопу. Якщо замісник у сполуці у відповідності з даним винаходом позначений дейтерієм, дана сполука має ізотопний коефіцієнт збагачення для кожного позначеного атому дейтерію, щонайменше, 3500 (52,5 % введення дейтерію для кожного позначеного атому дейтерію), щонайменше, 4000 (60 % введення дейтерію), щонайменше, 4500 (67,5 % введення дейтерію), щонайменше, 5000 (75 % введення дейтерію), щонайменше, 5500 (82,5 % введення дейтерію), щонайменше, 6000 (90 % введення дейтерію), щонайменше, 6333,3 (95 % введення дейтерію), щонайменше, 6466,7 (97 % введення дейтерію), щонайменше, 6600 (99 % введення дейтерію) або, щонайменше, 6633,3 (99,5 % введення дейтерію).

Ізотопно-мічені сполуки формули (I) можна звичайно отримати загальноприйнятими способами, відомими спеціалістам у даній галузі техніки, або способами, аналогічними способам, описаним у супутніх прикладах та прикладах одержання, застосовуючи підходящі ізотопно-мічені реагенти замість неміченого реагенту, що застосовувався раніше.

Фармацевтично прийнятні сольвати згідно з даним винаходом включають сольвати, де розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Сполуки у відповідності з даним винаходом, тобто сполуки формули (I), які містять групи, здатні діяти як донори та/або акцептори водневих зв'язків, можуть бути здатні утворювати співкристали з підходящими утворювачами співкристалів. Дані співкристали можна отримати зі сполук формули (I) відомими способами одержання співкристалів. Дані способи включають подрібнення, нагрівання, сумісну возгонку, сумісне плавлення або контакт у розчині сполук формули (I) з утворювачем співкристалів в умовах кристалізації та виділення утворених таким чином співкристалів. Підходящі утворювачі співкристалів включають утворювачі співкристалів, описані у WO 2004/078163. Отже, даний винахід, крім того, відноситься до співкристалів, що містять сполуку формули (I).

Будь-який асиметричний атом (наприклад, вуглець або подібний) сполуки (сполук) у відповідності з даним винаходом може бути присутнім у рацемічній або енантімерно збагаченій, наприклад, (R)-, (S)- або (R, S)-конфігурації. У певних варіантах здійснення кожен асиметричний атом містить, щонайменше, 50 % енантімерний надлишок, щонайменше, 60 % енантімерний надлишок, щонайменше, 70 % енантімерний надлишок, щонайменше, 80 % енантімерний надлишок, щонайменше, 90 % енантімерний надлишок, щонайменше, 95 % енантімерний надлишок або, щонайменше, 99 % енантімерний надлишок (R)- або (S)-конфігурації. Замісники при атомах з ненасиченими зв'язками, якщо це можливо, присутні у цис- (Z)- або транс- (E)-формі.

Відповідно, як застосовують у даному винаході, сполука у відповідності з даним винаходом може бути у формі одного з можливих ізомерів, ротамерів, атропоізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у вигляді практично чистих геометричних (цис або транс) ізомерів, діастереомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей.

Суміші ізомерів, що отримують згідно з даним винаходом, можна розділити за способом, відомим спеціалісту у даній галузі техніки, на окремі ізомери; діастереоізомери можна розділити, наприклад, розподілом між поліфазною системою розчинників, перекристалізацією та/або хроматографічним розділенням, наприклад, на силікагелі або, наприклад, рідинною хроматографією середнього тиску на колонці із зворотною фазою, та рацемати можна розділити, наприклад, утворенням солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами та розділенням суміші таким чином отриманих діастереоізомерів, наприклад, шляхом фракційної кристалізації, або колонковою хроматографією на оптично активному матеріалі.

Будь-які отримані у результаті рацемати кінцевих продуктів або проміжних сполук можна розділити на оптичні антиподи відомими способами, наприклад, розділенням їх діастереомерних солей, отриманих з оптично активною кислотою або основою, та вивільненням оптично активної кислоти або основної сполуки. Таким чином, зокрема, основну сполуку можна застосовувати для розділення сполук у відповідності з даним винаходом на їх оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ди-О, О'-п-толуолвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфокислотою. Рацемічні продукти можна також розділити хіральною хроматографією, наприклад, високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ), застосовуючи хіральний адсорбент.

Сполуки у відповідності з даним винаходом отримують або у вигляді вільної форми, у вигляді їх солі, або у вигляді їх пролікарських похідних.

Коли і основна група, і кисла група присутні у одній молекулі, сполуки у відповідності з даним винаходом можуть також утворювати внутрішні солі, наприклад, цвіттеріонні молекули.

Даний винахід також відноситься до проліків сполук у відповідності з даним винаходом, які перетворюються *in vivo* у сполуки даного винаходу. Проліки представляють собою активну або неактивну сполуку, яка модифікується хімічно *in vivo* фізіологічною дією, такою як гідроліз, метаболізм та подібні, до сполуки у відповідності з даним винаходом після введення проліків суб'єкту. Придатність та способи, зв'язані з одержанням та застосуванням проліків, є добре відомими спеціалісту у даній галузі техніки. Проліки можна принципово розділити на дві невиключні категорії: проліки, що є біопередниками, та проліки, що є носіями. Див. *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Звичайно проліки, що є біопередниками, представляють собою сполуки, які є неактивними або мають низьку активність у порівнянні з відповідною активною лікарською сполукою, які містять одну або більше захисних груп та перетворюються у активну форму при метаболізмі або сольволизі. І активна лікарська форма, і будь-які метаболічні продукти, що вивільняються, повинні мати допустиму низьку токсичність.

Проліки, що є носіями, представляють собою лікарські сполуки, які містять транспортний фрагмент, наприклад, який покращує поглинання та/або локалізовану доставку у місце (місця) дії. Для даних проліків, що є носієм, бажано, щоб зв'язок між лікарським фрагментом та транспортним фрагментом представляв собою ковалентний зв'язок, проліки були неактивними або менш активними, ніж лікарська сполука, та будь-який транспортний фрагмент, що вивільнюється, був допустимо нетоксичним. Що стосується проліків, де мається на увазі, що транспортний фрагмент покращує поглинання, вивільнення транспортного фрагменту звичайно повинно бути швидким. У інших випадках бажано застосовувати фрагмент, який забезпечує повільним вивільненням, наприклад, певні полімери або інші молекули, такі як циклодекстрини. Проліки, що є носіями, можна, наприклад, застосовувати для покращення однієї або більше з наступних властивостей: підвищена ліпофільність, збільшена тривалість фармакологічних ефектів, підвищена сайт-специфічність, знижені токсичність та побічні небажані реакції, та/або полегшення формулювання лікарських засобів (наприклад, стабільності, розчинності у воді, пригнічення небажаних органолептичних або фізико-хімічних властивостей). Наприклад, ліпофільність можна підвищити етерифікацією (а) гідроксильних груп з ліпофільними карбоновими кислотами (наприклад, карбоною кислотою, що містить, щонайменше, одну ліпофільну групу), або (b) карбоксильних груп з ліпофільними спиртами (наприклад, спиртом, що містить, щонайменше, одну ліпофільну групу, наприклад, аліфатичні спирти).

Типові проліки представляють собою, наприклад, складні ефіри вільних карбонових кислот та S-ацильні похідні тіолів та O-ацильні похідні спиртів або фенолів, де ацил приймає значення, визначене у даному винаході.

Підходящі проліки часто представляють собою фармацевтично прийнятні складноефірні похідні, що перетворюються сольволизом у фізіологічних умовах у вихідну карбонову кислоту, наприклад, нижчі алкільні ефіри, циклоалкільні ефіри, нижчі алкенільні ефіри, бензилові ефіри,

моно- або дизаміщені нижчі алкільні ефіри, такі як омега-(аміно, моно- або ди-нижчий алкіламіно, карбокси, нижчий алкоксикарбоніл)-нижчі алкілові ефіри, альфа-(нижчий алканоліокси, нижчий алкоксикарбоніл або ди-нижчий алкіламінокарбоніл)-нижчі алкілові ефіри, такі як півалоїлоксиметилілові ефіри та подібні, загальноприйнято застосовувані у даній галузі
5 техніки. Крім того, аміни можна маскувати у вигляді арилкарбонілоксиметил-заміщених похідних, які розщеплюються естеразами *in vivo*, вивільнюючи вільний лікарський засіб та формальдегід (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Більше того, лікарські засоби, що містять
10 кислоту NH групу, таку як імідазол, імід, індол та подібні, можуть бути масковані N-ацилоксиметильними групами (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гідроксигрупи маскують у вигляді складних та простих ефірів. EP 039051 (Sloan and Little) описує проліки, що є продуктом приєднання основи Маніха та гідроксамової кислоти, їх одержання та застосування.

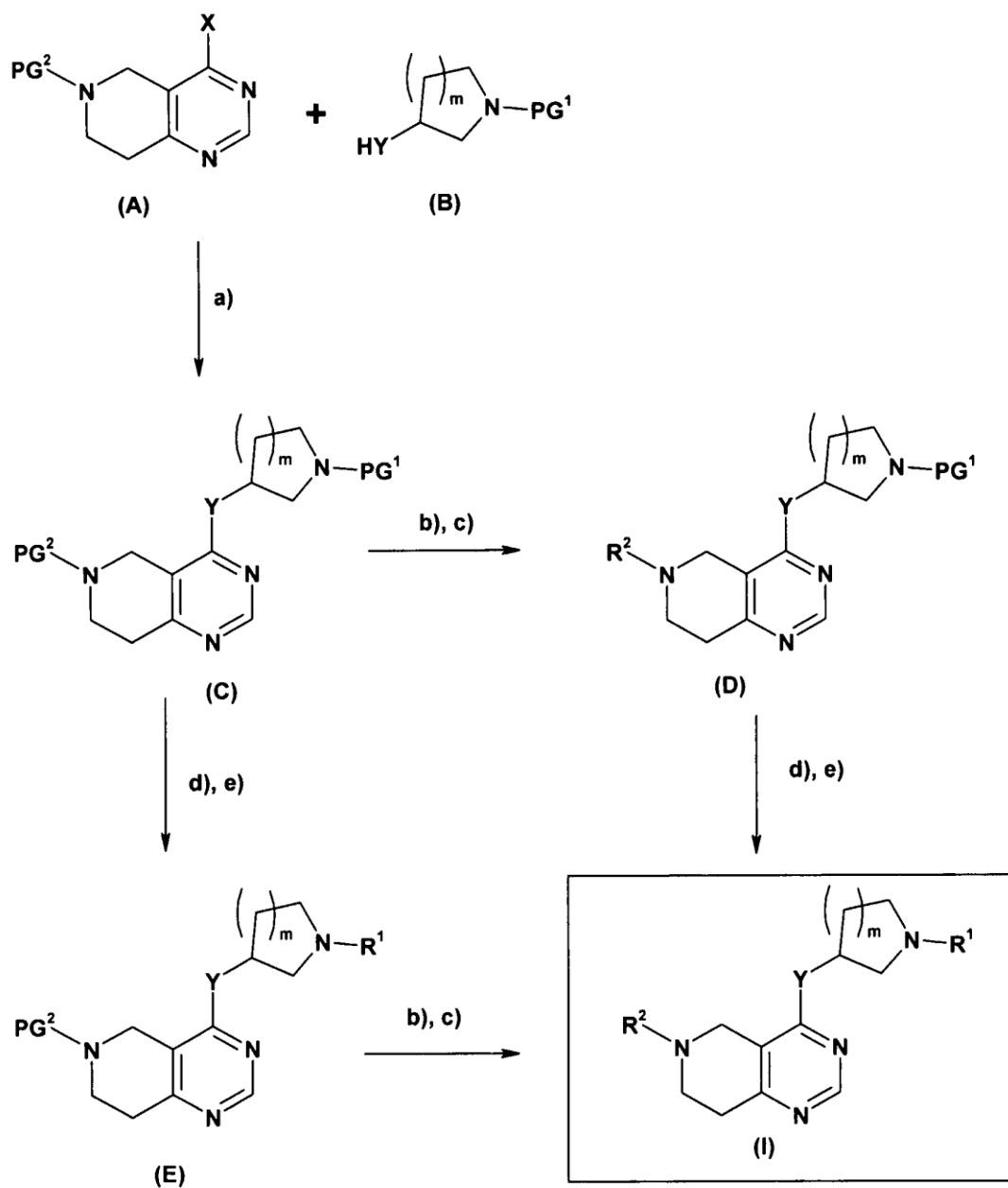
Більше того, сполуки у відповідності з даним винаходом, включаючи їх солі, можна також отримати у формі їх гідратів, або вони містять інші розчинники, що застосовуються для їх кристалізації. Сполуки у відповідності з даним винаходом можуть по своїй природі або навмисно
15 утворювати сольвати з фармацевтично прийнятними розчинниками (включаючи воду); отже, мається на увазі, що даний винахід включає та сольватовані та несольватовані форми. Термін "сольват" відноситься до молекулярного комплексу сполуки у відповідності з даним винаходом (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі) з однією або більше молекулами розчиннику. Дані молекули розчинників є молекулами, що звичайно застосовуються у фармацевтичній галузі
20 техніки, про які відомо, що вони є нешкідливими для реципієнта, наприклад, вода, етанол та подібні. Термін "гідрат" відноситься до комплексу, де молекула розчиннику є водою.

Сполуки у відповідності з даним винаходом, включаючи їх солі, гідрати та сольвати, можуть по своїй природі або навмисно утворювати поліморфи.

Даний винахід відноситься у другому аспекті до одержання сполуки формули I. Сполуки формули I або їх солі отримують у відповідності із способами, відомими *per se*, хоча раніше не описано одержання сполук формули I.

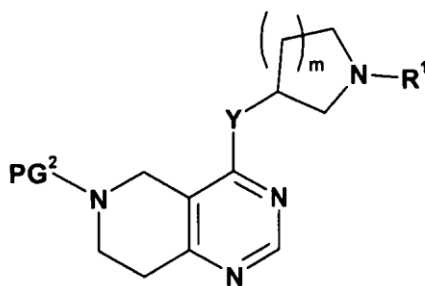
Загальні способи реакцій:

Схема А



У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули I (спосіб A), що включає стадії а, d, e, b та с.

5 Сполуку формули I отримують на стадії b видаленням PG^2 зі сполуки формули (E), де PG^2 представляє собою підходящу захисну групу, переважно бензильну групу, та інші замісники приймають значення, визначені вище:



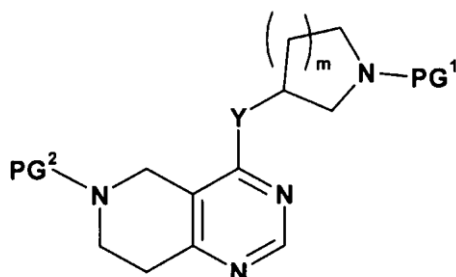
(E)

з наступною реакційною стадією с з

R^2 -Hal,

де R^2 визначений вище, та Hal представляє собою галоген, зокрема йод або бром; у
 5 звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи ліганд, такий як X-Phos, ди-трет-
 бутил(2'-метилбіфеніл-2-іл)фосфін або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл
 з паладієвим каталізатором, таким як $Pd_2(dba)_3$ або $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ або $Pd(OAc)_2$, переважно
 $Pd_2(dba)_3$ з X-Phos, у присутності основи, такої як переважно Cs_2CO_3 або трет-BuONa, у
 органічному розчиннику, такому як ефір, переважно діоксан або THF. Реакцію переважно
 10 перемішують при температурі приблизно 80-120 °C, переважно 120 °C. Реакцію переважно
 здійснюють у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон.

Одержання сполуки формули (E) включає стадію d видалення PG^1 зі сполуки формули (C),
 де PG^1 представляє собою підходящу захисну групу, наприклад, BOC, та інші замісники
 приймають значення, визначені вище:



(C)

з наступною стадією реакції конденсації е з

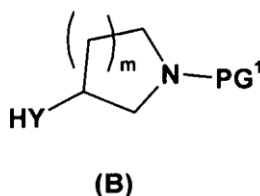
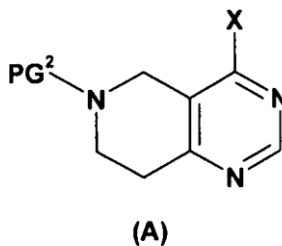
R^1 -Act,

стадія е1: де R^1 представляє собою $-C(O)-R^4$, де R^4 визначений вище, та Act представляє
 собою активуючу групу або гідроксигрупу: реакція конденсації представляє собою утворення
 20 аміду, карбаміду або карбамінового ефіру. Існує багато відомих способів одержання амідів,
 карбаміду або карбамінового ефіру. Стадію реакції конденсації можна здійснювати з Act, що
 представляє активуючу групу, переважно у одностадійному способі або з Act, що представляє
 гідроксигрупу, включаючи або одностадійний, або двостадійний спосіб. Що стосується прикладів
 реакцій утворення амідного зв'язку, див. Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond
 25 formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852, та приведені у ній
 посилання. Що стосується прикладів одержання карбамідів, див. Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic
 and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas
 Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures
 International (2007), 39(4), 355-383. Що стосується прикладів одержання карбаматів, див. Adams,
 30 Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Таким
 чином, мається на увазі, що приклади, що приводяться у даному винаході, не є вичерпними,
 але просто ілюстративними;

стадія е2: де R^1 вибраний з фенолу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-
 триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу, та Act представляє собою галоген, зокрема
 35 йод або бром: реакцію конденсації здійснюють у присутності амінової основи, такої як N, N-
 діізопропілетиламін. Реакцію здійснюють у присутності органічного розчиннику або переважно

без розчинника при мікрохвильовому нагріванні, наприклад, при 160°C впродовж 20 хвилин. Альтернативно, реакцію можна здійснювати у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи ліганд, такий як X-Phos або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл з паладієвим каталізатором, таким як Pd₂(dba)₃ або Pd₂(dba)₃·CHCl₃ або Pd(OAc)₂, переважно Pd₂(dba)₃ з X-Phos, у присутності основи, такої як переважно Cs₂CO₃ або трет-BuONa, у органічному розчиннику, такому як ефір, переважно діоксан або THF. Реакцію переважно перемішують при температурі приблизно 80-120 °C, переважно 120 °C. Реакцію переважно здійснюють у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон.

Сполуку формули (C) отримують, включаючи стадію а конденсації сполуки формули (A), де PG² представляє собою підходящу захисну групу, наприклад, бензильну групу, та X представляє собою галоген, зокрема хлор або гідрокси; зі сполукою формули (B), де PG¹ представляє собою підходящу захисну групу, наприклад, BOC, та інші замісники приймають значення, визначені вище:



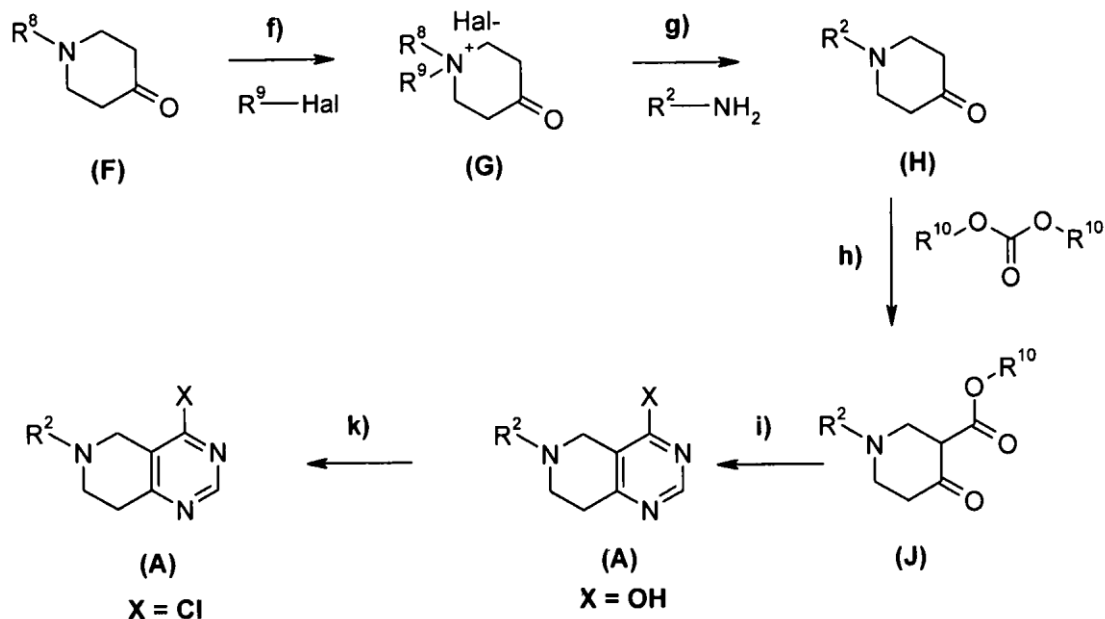
стадія а1: де YH представляє собою OH, та X представляє собою галоген: реакцію проводять у присутності підходящої основи, такої як гідроксид натрію (NaOH) або трет-бутоксид калію (tBuOK), та полярного органічного розчиннику, такого як THF, 2-метилтетрагідрофуран або діоксан, в умовах інертного газу при кімнатній температурі.

стадія а2: де YH представляє собою NR³H, та X представляє собою галоген: реакцію проводять у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат калію, або підходящої амінової основи, такої як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін, при підвищеній температурі (наприклад, 120 °C) впродовж 20-48 годин. Стандартні умови включають застосування 1,0 еквіваленту сполуки формули (A), 1,0 еквіваленту сполуки формули (B) та 1,5 еквіваленту основи при 120 °C впродовж 48 годин.

Стадія а3: де YH представляє собою NR³H, та X представляє собою гідрокси: застосовують основу, що сприяє фосфонієвій реакції конденсації, в силу чого сполука формули (A) у підходящому розчиннику, такому як ацетонітрил, реагує з фосфонієвою сіллю, такою як гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію (BOP), у присутності основи, такої як 1,8-діаза-7-біцикло[5.4.0]ундецен (DBU), з наступним додаванням сполуки формули (B). Реакційну суміш переважно перемішують при температурі 20 °C-90 °C впродовж 18-72 годин. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, наприклад, азоту або аргону. Стандартні умови включають 1 еквівалент сполуки формули (A), 1,0-1,5 еквіваленту BOP, 2,0-4,0 еквіваленти DBU та 2,0-3,0 еквіваленти сполуки формули (B) у ацетонітрилі при 65°C впродовж 72 годин у атмосфері аргону.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули I, що включає стадії a, d та e, як визначено вище, виходячи зі сполуки формули (A), де PG² представляє собою R² (спосіб A-a).

Схема В



Спосіб одержання сполуки формули (A), де PG^2 представляє собою R^2 , включає стадії f, g, h, i та необов'язково k.

5 стадія f) Кватернізація сполуки формули (F), R^8 =алкіл, наприклад, бензил, зі сполукою загальної формули $\text{R}^9\text{-Hal}$, де R^9 представляє собою алкіл, зокрема метил, та Hal представляє собою галоген, зокрема йод або бром, у стандартних умовах, застосовуючи зокрема ацетон як органічний розчинник, приводить до утворення сполуки загальної формули (G).

10 стадія g) Сполуку формули (H) отримують реакцією $\text{R}^2\text{-NH}_2$ зі сполукою загальної формули (G). Реакцію проводять, застосовуючи основу, таку як зокрема K_2CO_3 , у органічному розчиннику, такому як зокрема 2/1 суміш етанолу та води, та нагріваючи реакційну суміш при 80-100 °C, зокрема 80 °C.

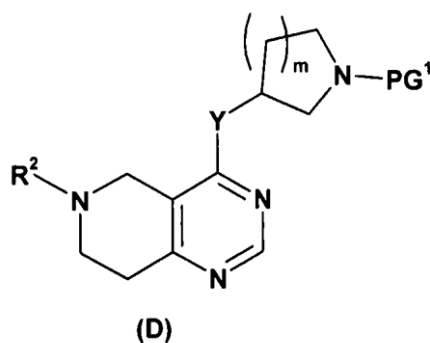
15 стадія h) Сполуку формули (J) отримують реакцією сполуки формули (H) з основою, такою як зокрема NaH, та сполукою загальної формули $(\text{R}^{10}\text{O})_2\text{CO}$, де R^{10} представляє собою алкіл, зокрема метил. Реакційну суміш перемішують при високій температурі (90 °C).

стадія i) Сполуку формули (A), $\text{X}=\text{OH}$, отримують утворенням піримідинового кільця, реакцією сполуки формули (J) з формамідинацетатом у присутності основи, такої як метоксид натрію, та у органічному розчиннику, такому як метанол, при підвищеній температурі, такий як 90 °C, впродовж 2-18 годин.

20 стадія k) Сполуку формули (A), $\text{X}=\text{Cl}$, отримують реакцією сполуки формули (A), $\text{X}=\text{OH}$, з фосфорилхлоридом у присутності основи, такої як триетиламін, у органічному розчиннику, такому як толуол, при підвищеній температурі, такий як 100 °C, впродовж 12-18 годин.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули I (спосіб B), що включає стадії a, b, c, d та e.

25 Сполуку формули I отримують на стадії d видалення PG^1 зі сполуки формули (D), де PG^1 представляє собою підходящу захисну групу, переважно BOC групу, та інші замісники приймають значення, визначені вище:

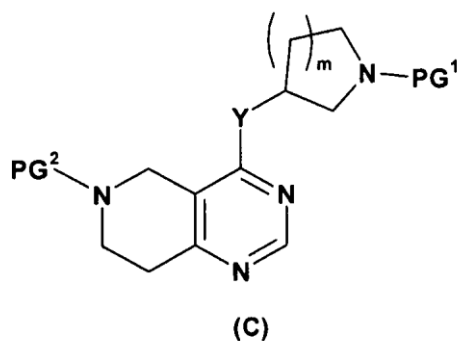


з наступною реакційною стадією стадія е з R^1 -Act,

стадія е1: де R^1 представляє собою $-C(O)-R^4$, де R^4 визначений вище, та Act представляє собою активуючу групу або гідроксигрупу: реакція конденсації представляє собою утворення амідів, карбамідів або карбамінового ефіру. Існує багато відомих способів одержання амідів, карбамідів або карбамінового ефіру. Стадію реакції конденсації можна здійснювати з Act, що представляє активуючу групу, переважно у одностадійному способі або з Act, що представляє гідроксигрупу, включаючи або одностадійний, або двостадійний спосіб. Що стосується прикладів реакцій утворення амідного зв'язку, див. Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852, та приведені у ній посилання. Що стосується прикладів одержання карбамідів, див. Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Що стосується прикладів одержання карбаматів, див. Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Таким чином, мається на увазі, що приклади, приведені у даному винаході, не є вичерпними, але просто ілюстративними;

стадія е2: де R^1 вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу, та Act представляє собою галоген, зокрема йод або бром: реакцію конденсації здійснюють у присутності амінової основи, такої як N, N-діізопропілетиламін. Реакцію здійснюють у присутності органічного розчинника або переважно без розчинника при мікрохвильовому нагріванні, наприклад, при 160°C впродовж 20 хвилин. Альтернативно, реакцію можна здійснювати у стандартних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи такий ліганд, як X-Phos або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл з паладієвим каталізатором, таким як $Pd_2(dba)_3$ або $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ або $Pd(OAc)_2$, переважно $Pd_2(dba)_3$ з X-Phos, у присутності основи, такої як переважно Cs_2CO_3 або трет-BuONa, у органічному розчиннику, такому як ефір, переважно діоксан або THF. Реакцію переважно перемішують при температурі приблизно 80-120 °C, переважно 120 °C. Реакцію переважно здійснюють у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон.

Одержання сполуки формули (D) включає стадію b видалення PG^2 зі сполуки формули (C), де PG^2 представляє собою підходящу захисну групу, наприклад, бензильну групу, та інші замісники приймають значення, визначені вище:



з наступною реакційною стадією с з R^2 -Hal,

де R^2 визначений вище, та Hal представляє собою галоген, зокрема йод або бром; у стандартних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи такий ліганд, як X-Phos або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл з паладієвим каталізатором, таким як $Pd_2(dba)_3$ або $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ або $Pd(OAc)_2$, переважно $Pd_2(dba)_3$ з X-Phos, у присутності основи, такої як переважно Cs_2CO_3 або трет-BuONa, у органічному розчиннику, такому як ефір, переважно діоксан або THF. Реакцію переважно перемішують при температурі приблизно 80-120 °C, переважно 120 °C. Реакцію переважно здійснюють у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон.

Сполуку формули (C) отримують, як описано вище для способу A.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули I, що включає стадії a, b та c, як визначено вище, виходячи зі сполуки формули (B), де PG^1 представляє собою R^1 (спосіб B-a).

Термін "активуюча група", як застосовують у даному винаході, відноситься до групи, яка може активувати похідну карбонової кислоти, вугільної кислоти або карбамінової кислоти, для конденсації з аміновим фрагментом, даючи амідний, карбамідний або карбаміновий ефірний зв'язок, відповідно. Даними групами є хлориди або групи, що утворюються у результаті реакції кислотної компоненти з активуючим агентом. Підходящі активуючі агенти відомі спеціалісту у даній галузі техніки, прикладами таких активуючих реагентів є карбодіімідні похідні, пентафторфенілефірні похідні, триазольні похідні, імідазольні похідні.

"Захисна група":

У способах, описаних вище, функціональні групи, які присутні у вихідних речовинах, та мається на увазі, що вони не приймають участі у реакції, присутні у захищеній формі, за необхідності, та захисні групи, які присутні, відщеплюють, шляхом чого вихідні сполуки можуть також існувати у формі солей за умови, що присутня солеутворююча група та реакція у сольовій формі є можливою. У додаткових стадіях способу, що здійснюються за необхідності, функціональні групи вихідних сполук, які не повинні приймати участь у реакції, можуть бути присутніми у захищеній формі або можуть бути захищені, наприклад, однією або більше захисними групами. Потім захисні групи повністю або частково видаляють згідно з одним з відомих способів. Захисні групи та способи, якими вони вводяться та видаляються, описані, наприклад, у "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973 та у "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974, та у Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Характерна особливість захисних груп полягає в тому, що вони можуть легко видалятися, тобто без протікання небажаних побічних реакцій, наприклад, сольолізом, відновленням, фотолізом або альтернативно у фізіологічних умовах.

Крім того, даний винахід включає будь-які варіанти даних способів, у яких проміжний продукт, отримуваний на будь-якій їх стадії, можна застосовувати як вихідну сполуку, та здійснюють решту стадій, або у яких вихідні сполуки утворюються *in situ* в умовах реакції, або у яких компоненти реакції застосовують у формі їх солей або оптично чистих антиподів.

Сполуки у відповідності з даним винаходом та проміжні сполуки можна також перетворити одну в іншу згідно із способами, звичайно відомими спеціалісту у даній галузі техніки.

Проміжні сполуки та кінцеві продукти можна обробляти та/або очищати згідно із стандартними способами, наприклад, застосовуючи хроматографічні способи, розподільчі способи, (пере-)кристалізацію та подібні.

Приведене далі загалом є застосовним до всіх способів, що приводять у даному винаході вище або нижче.

Всі приведені вище стадії способів можна здійснювати в умовах реакції, які є відомими спеціалісту у даній галузі техніки, включаючи умови, приведені конкретно, за відсутності або, звичайно, у присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які є інертними для реагентів, застосованих та розчинних у них, за відсутності або у присутності каталізаторів, конденсуючих агентів або нейтралізуючих агентів, наприклад, іонообмінних речовин, таких як катіонообмінні речовини, наприклад, у H^+ формі, в залежності від характеру реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, у діапазоні температур від приблизно $-100^{\circ}C$ до приблизно $190^{\circ}C$, включаючи, наприклад, від приблизно $-80^{\circ}C$ до приблизно $150^{\circ}C$, наприклад, від -80 до $-60^{\circ}C$, при кімнатній температурі, від -20 до $40^{\circ}C$ або при температурі кипіння розчиннику, при атмосферному тиску або у закритій колбі, за необхідності під тиском, та/або у інертній атмосфері, наприклад, у атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій суміші ізомерів, які утворюються, можна розділити на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на будь-які потрібні суміші ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, аналогічно способам, описаним у даному винаході вище.

Розчинники, з яких можна вибрати розчинники, які є придатними для будь-якої конкретної реакції, включають розчинники, приведені конкретно або, наприклад, воду, ефіри, такі як нижчий алкіл-нижчі алканоати, наприклад, етилацетат, ефіри, такі як аліфатичні ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як хлористий метилен або хлороформ, аміди кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди нижчих алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан,

метилциклогексан, або суміші даних розчинників, наприклад, водні розчини, якщо не зазначено особливо у описі способів. Дані суміші розчинників можна також застосовувати для обробки, наприклад, хроматографією або розподілом.

5 Сполуки, включаючи їх солі, можна також отримати у формі гідратів, або їх кристали можуть, наприклад, містити розчинник, застосовуваний для кристалізації. Можуть бути присутніми різні кристалічні форми.

Даний винахід також відноситься до тих форм способу, у яких сполуку, отримувану як проміжна сполука на будь-якій стадії способу, застосовують як вихідну сполуку, та здійснюють решту стадій способу, або у яких вихідна речовина утворюється в умовах реакції або застосовують у вигляді похідної, наприклад, у захищеній формі або у вигляді солі, або сполуку, отримувану за способом згідно з даним винаходом, отримують в умовах способу та обробляють додатково *in situ*.

Всі вихідні речовини, структурні елементи, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі агенти, розчинники та каталізатори, застосовувані для одержання сполук у відповідності з даним винаходом, є або наявними у продажу, або їх можна отримати за способами органічного синтезу, відомими спеціалісту у даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Члени фосфоінозитид-3 кіназного (PI3K) сімейства приймають участь у клітинному рості, диференціації, виживаності, ремоделюванні цитоскелету та переміщенні внутрішньоклітинних органел у багатьох різних типах клітин (Okkenhaug and Wymann, Nature Rev. Immunol. 3:317 (2003)).

У даний час у ссавців виявлено вісім PI3K, розділених на три основних класи (I, II та III) на основі їх послідовності онтогенезу, структури, адаптерних молекул, експресії, способу активації та переважного субстрату.

25 PI3Kδ представляє собою ліпідну кіназу, що належить до класу I PI3K сімейства (PI3K α, β, γ та δ), які генерують сигнали вторинних месенджерів після рецепторів, спряжених з тирозинкіназами.

PI3Kδ представляє собою гетеродимер, що складається з адапторного білку та p110δ каталітичної субодиниці, яка перетворює фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат (PtdInsP2) у фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат (PtdInsP3). Ефекторні білки взаємодіють з PtdInsP3 та запускають специфічні сигнальні шляхи, що приймають участь у клітинній активації, диференціації, міграції та виживанні клітин.

Експресія p110δ та p110γ каталітичних субодиниць переважна для лейкоцитів. Експресія також спостерігається у клітинах гладких м'язів, міоцитах та ендотеліальних клітинах. Навпаки, p110α та p110β експресуються всіма типами клітин (Marone et al. Biochimica et Biophysica Acta 1784:159 (2008)).

PI3Kδ пов'язана з розвитком та функціонуванням В-клітин (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)).

В-клітини також грають важливу роль у патогенезі ряду аутоімунних та алергічних захворювань, а також у процесі відторгнення трансплантату (Martin and Chan, Annu. Rev. Immunol. 24:467 (2006)).

Хемотаксис приймає участь у багатьох аутоімунних або запальних захворюваннях, у ангиогенезі, інвазії/метастазі, нейродегенерації або загоєнні ран (Gerard et al. Nat. Immunol. 2:108 (2001)). Часові чіткі явища міграції лейкоцитів у відповідь на хемокінез повністю залежать від PI3Kδ та PI3Kγ (Liu et al. Blood 110:1191 (2007)).

PI3Kα та PI3Kβ грають важливу роль у підтриманні гомеостазу, та фармакологічне інгібування даних молекулярних цілей пов'язане з терапією раку (Maira et al. Expert Opin. Ther. Targets 12:223 (2008)).

PI3Kα приймає участь у інсуліновій сигналізації та шляхах клітинного росту (Foukas et al. Nature 441:366 (2006)). Очікують, що інгібітор, селективний до PI3Kδ ізоформи, буде уникати побічних ефектів, таких як гіперглікемія та порушення метаболізму або росту.

Даний винахід відноситься у третьому аспекті до застосування сполук у відповідності з даним винаходом як фармацевтичних засобів. Зокрема, сполуки формули I мають цінні фармакологічні властивості, як описано у даному винаході вище та нижче. Таким чином, даний винахід відноситься до:

55 сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, як фармацевтичного засобу/для застосування як фармацевтичний засіб;

сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, як лікарського засобу/для застосування як лікарський засіб;

60 сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, для застосування у терапії;

сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, для попередження та/або лікування станів, захворювань або розладів, які опосередковані активністю PI3K ферментів, переважно активністю PI3K δ ізоформи;

5 застосування сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, для одержання лікарського засобу для попередження та/або лікування станів, захворювань або розладів, які опосередковані активністю PI3K ферментів, переважно активністю PI3K δ ізоформи;

застосування сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, для попередження та/або лікування станів, захворювань або розладів, які опосередковані активністю PI3K ферментів, переважно активністю PI3K δ ізоформи;

10 застосування сполуки формули I, як визначено у даному винаході, для інгібування PI3K ферментів, переважно PI3K δ ізоформи;

застосування сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, для лікування розладу або захворювання, вибраного з аутоімунних розладів, запальних захворювань, алергічних захворювань, захворювань дихальних шляхів, таких як астма та ХОЗЛ, відторгнення трансплантату, раку гематопоетичного походження або солідних пухлин;

застосування сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, для лікування розладу або захворювання, де продукція антитіл, презентація антигену, синтез цитокінів або лімфоїдний органогенез є порушеним або небажаним, включаючи ревматоїдний артрит, пухирчатку звичайну, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, важку міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-зв'язаний васкуліт, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, хронічну аутоімунну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (антитіло-опосередковане відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами гіпергостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантату та рак гематопоетичного походження, включаючи, але не обмежуючись ними, множинну мієлому, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, лімфолейкоз, мієлоїдний лейкоз, неходжкінську лімфому, лімфому, справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію; мієлофіброз з мієлоїдною метаблазією та макроглобулінемію Вальденстрема;

застосування сполуки формули (I), як визначено у даному винаході, для лікування розладу або захворювання, вибраного з ревматоїдного артриту (RA), пухирчатки звичайної (PV), ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ITP), тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (TTP), аутоімунної гемолітичної анемії (AIHA), набутої гемофілії типу A (AHA), системного червоного вовчака (SLE), розсіяного склерозу (MS), важкої міастенії (MG), синдрому Шегрена (SS), ANCA-зв'язаного васкуліту, кріоглобулінемії, хронічної аутоімунної кропив'янки (CAU), алергії (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдрому Гудпасчера, відторгнення трансплантату та раку гематопоетичного походження;

спосіб регулювання активності PI3K ферментів, переважно PI3K δ ізоформи, у суб'єкта, що включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, як визначено у даному винаході;

40 спосіб лікування розладу або захворювання, опосередкованого PI3K ферментами, переважно PI3K δ ізоформою, що включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено у даному винаході;

спосіб інгібування PI3K ферментів, переважно PI3K δ ізоформи, у клітині, що включає контакт зазначеної клітини з ефективною кількістю сполуки формули I, як визначено у даному винаході.

45 Як застосовують у даному винаході, термін "суб'єкт" відноситься до тварини. Звичайно тварина представляє собою ссавця. Суб'єкт також відноситься, наприклад, до приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей, риб, птахів та подібних. У певних варіантах здійснення суб'єкт представляє собою примата. У ще інших варіантах здійснення суб'єкт представляє собою людину.

Як застосовують у даному винаході, термін "інгібувати" або "інгібування" відноситься до зниження або пригнічення зазначеного стану, симптому або розладу, або захворювання, або значного зниження вихідної активності біологічної активності або процесу.

55 Як застосовують у даному винаході, термін "лікувати" або "лікування" будь-якого захворювання або розладу відноситься, у одному варіанті здійснення, до полегшення захворювання або розладу (тобто уповільнення або зупинки або ослаблення розвитку захворювання або, щонайменше, одного з його клінічних симптомів). У іншому варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" відноситься до ослаблення або покращення, щонайменше, одного фізичного параметру, включаючи параметри, які можуть бути непомітні у пацієнта. У ще іншому варіанті здійснення, "лікувати" або "лікування" відноситься до

регулювання захворювання або розладу, або фізично (наприклад, стабілізацією видимих симптомів), фізіологічно (наприклад, стабілізацією фізичних параметрів), або обома. У ще іншому варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" відноситься до попередження або уповільнення виникнення або розвитку або прогресування захворювання або розладу.

5 Як застосовують у даному винаході, суб'єкт є "потребуючим" лікування, якщо даний суб'єкт міг би мати користь біологічно, з медичної точки зору або покращити якість життя у результаті даного лікування.

Термін "введення" суб'єкту сполуки означає забезпечення сполукою даного винаходу та її проліками потребуючого лікування суб'єкта. Введення "у комбінації з" одним або більше додатковими терапевтичними агентами включає одночасне (паралельне) та послідовне введення у будь-якому порядку та будь-яким шляхом введення.

Даний винахід відноситься до застосування нових тетрагідропіридопіримідинових похідних для попередження та/або лікування станів, захворювань або розладів, які опосередковані активністю РІЗК ферментів.

15 Відповідно, даний винахід відноситься до лікування, або окремо або у комбінації, з однією або більше іншими фармакологічно активними сполуками, РІЗК-зв'язаних захворювань, включаючи, але не обмежуючись ними, аутоімунні розлади, запальні захворювання, алергічні захворювання, захворювання дихальних шляхів, такі як астма та ХОЗЛ, відторгнення трансплантату, рак гематопоетичного походження або солідні пухлини.

20 Даний винахід також відноситься до лікування, або окремо або у комбінації, з однією або більше іншими фармакологічно активними сполуками, включаючи способи лікування станів, захворювань або розладів, у яких одна або більше функцій В-клітин, таких як продукування антитіл, антигенова репрезентація, синтез цитокінів або лімфоїдний органогенез, є порушеними або небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, пухирчатку звичайну, ідіопатичну
25 тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, важку міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-зв'язаний васкуліт, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, хронічну аутоімунну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (антитіло-опосередковане відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами гіпергостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантату та рак гематопоетичного походження, включаючи, але не обмежуючись ними, множинну мієлому, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, лімфолейкоз, мієлоїдний лейкоз, неходжкінську лімфому, лімфому, справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію; мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією та макроглобулінемію Вальденстрема.

35 Даний винахід включає способи лікування станів, захворювань або розладів, у яких одна або більше функцій нейтрофілів, такі як вивільнення супероксиду, стимульований екзоцитоз або хемотаксична міграція, є порушеними або небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, сепсис, легеневі або респіраторні захворювання, такі як астма, запальний дерматоз, такий як псоріаз, та інші.

40 Даний винахід включає способи лікування станів, захворювань або розладів, у яких одна або більше функцій базофілів та тучних клітин, такі як хемотаксична міграція або алерген-IgE-опосередковане порушення, є порушеними або є небажаними, включаючи алергічні захворювання (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), а також інші захворювання, такі як ХОЗЛ, астма або емфізема.

45 Даний винахід включає способи лікування станів, захворювань або розладів, у яких одна або більше функцій Т клітин, така як синтез цитокінів або клітинно-опосередкована цитотоксичність, є порушеними або небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, гостре або хронічне відторгнення клітинної тканини або трансплантуємих органів або рак гематопоетичного походження.

50 Крім того, даний винахід включає способи лікування нейродегенеративних захворювань, серцево-судинних захворювань та агрегації тромбоцитів.

Крім того, даний винахід включає способи лікування захворювань шкіри, таких як пізня шкірна порфірія, поліморфний фотодерматоз, дерматоміозит, сонячна кропив'янка, червоний плаский лишай слизової рота, панікуліт, склеродерма, уртикарний васкуліт.

55 Крім того, даний винахід включає способи лікування хронічних запальних захворювань, таких як саркоїдоз, анулярна гранулема.

У інших варіантах здійснення стан або розлад (наприклад, РІЗК-опосередкований) вибрано з групи, що складається з поліцитемії, есенціальної тромбоцитемії, мієлофіброзу з мієлоїдною метаплазією, астми, ХОЗЛ, ОРДС, синдрому Леффлера, еозинофільної пневмонії, паразитарних захворювань (зокрема багатоклітинними), зараження (включаючи тропічну

еозинофілію), бронхолегеневого аспергілезу, вузелкового поліартриту (включаючи синдром Черджа-Строса), еозинофільної гранулеми, захворювань, зв'язаних з еозинофілами, що впливають на дихальні шляхи, викликаних реакцією на лікарський препарат, псоріазу, контактного дерматиту, атопічного дерматиту, осередкової алопеції, мультиформної еритеми, дерматиту Дюринга, склеродерми, вітиліго, алергічного васкуліту, кропив'янки, булезного пемфігоїду, червоного вовчаку, пухирчатки, набутого булезного епідермолізу, аутоімунних гематологічних розладів (наприклад, гемолітичної анемії, апластичної анемії, чистої форми серповидно-клітинної анемії та ідіопатичної тромбоцитопенії), системного червоного вовчаку, поліхондриту, склеродермії, гранулематозу Вегенера, дерматоміозиту, хронічного активного гепатиту, міастенії, синдрому Стіенса-Джонсона, ідіопатичної спру, аутоімунних запальних захворювань кишечника (наприклад, виразкового коліту та хвороби Крона), ендокринної офтальмопатії, хвороби Грейвса, саркоїдозу, альвеоліту, хронічного алергічного пневмоніту, розсіяного склерозу, первинного жовчного цирозу печінки, увеїту (переднього та заднього), інтерстиціального фіброзу легені, псоріатичного артриту, гломерулонефриту, серцево-судинних захворювань, атеросклерозу, гіпертонії, тромбозу глибоких вен, інсульту, інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, тромбоемболії, емболії легеневої артерії, тромболітичних захворювань, гострої артеріальної ішемії, периферичних тромботичних оклюзій та хвороби коронарної артерії, реперфузійних ушкоджень, ретинопатії, такої як діабетична ретинопатія або ретинопатія, викликана гіпербаричним киснем, та станів, що характеризуються підвищеним внутрішньоочним тиском або секрецією водянистої вологи ока, таких як глаукома.

У іншому варіанті здійснення сполуки у відповідності з даним винаходом є придатними для лікування, попередження або покращення аутоімунного захворювання та запальних захворювань, зокрема, запальних захворювань з етіологією, що включає аутоімунний компонент, таких як артрит (наприклад, ревматоїдний артрит, хронічний прогресивний артрит та деформуючий артрит) та ревматичні захворювання, включаючи запальні стани та ревматичні захворювання, включаючи остеопороз, запальний біль, спондилоартропатію, включаючи анкілозуючий спондилоартрит, синдром Рейтера, реактивний артрит, псоріатичний артрит та ентеропатичний артрит, гіперчутливість (включаючи та гіперчутливість дихальних шляхів, та шкірну гіперчутливість) та алергії. Специфічні аутоімунні захворювання, для яких можна застосовувати антитіла у відповідності з даним винаходом, включають аутоімунні гематологічні розлади (включаючи, наприклад, гемолітичну анемію, апластичну анемію, чисту форму серповидно-клітинної анемії та ідіопатичну тромбоцитопенію), набуту гемофілію А, синдром холодової аглютинації, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, системний червоний вовчак, запальні захворювання м'язів, поліхондрит, склеродому, васкуліт, зв'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, IgM-опосередковану невропатію, синдром опсоклонуса-міоклонуса, гранулематоз Вегенера, дерматоміозит, хронічний активний гепатит, важку міастенію, псоріаз, синдром Стіенса-Джонсона, пухирчатку звичайну, листовидну пухирчатку, ідіопатичний спру, аутоімунне запальне захворювання кишечника (включаючи, наприклад, виразковий коліт, хворобу Крона та синдром подразненого кишечника), ендокринну офтальмопатію, хворобу Грейвса, саркоїдоз, розсіяний склероз, оптикомієліт, первинний жовчний цироз печінки, юнацький діабет (цукровий діабет типу I), увеїт (передній, проміжний та задній, а також панувеїт), сухий кератокон'юнктивіт та весняний кератокон'юнктивіт, інтерстиціальний фіброз легені, псоріатичний артрит та гломерулонефрит (з та без нефротичного синдрому, наприклад, включаючи ідіопатичний нефротичний синдром або нефропатію з мінімальними змінами), пухлини, запальні захворювання шкіри та рогівки, міозит, ослаблення кісткових імплантатів, метаболічні порушення, такі як атеросклероз, цукровий діабет та дисліпідемія.

У іншому варіанті здійснення сполуки у відповідності з даним винаходом є придатними для лікування станів або розладів, вибраних з групи, що складається з первинної шкірної В-клітинної лімфоми, імунобулезного захворювання, пухирчатки звичайної, листовидної пухирчатки, паранеопластичної пухирчатки, булезного пемфігоїду, пемфігоїду слизових оболонок, набутого булезного епідермолізу, хронічної реакції трансплантату проти хазяїна, дерматоміозиту, системного червоного вовчаку, васкуліту, васкуліту невеликих судин, уртикарного васкуліту з гіпокомплементацією, васкуліту, зв'язаного з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, кріоглобулінемії, синдрому Шніцлера, макроглобулінемії Вальденстрема, набряку Квінке, вітиліго, системного червоного вовчаку, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, розсіяного склерозу, синдрому холодової аглютинації, аутоімунної гемолітичної анемії, васкуліту, зв'язаного з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, реакції "трансплантат проти хазяїна", кріоглобулінемії та тромботичної тромбоцитопенічної пурпури.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до процесу або способу лікування одного з розладів або захворювань, приведених у даному винаході вище, особливо захворювання, яке реагує на інгібування РІЗК ферментів. Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятну сіль можна вводить як є або у вигляді фармацевтичних композицій, профілактично або терапевтично, переважно у кількості, ефективній проти зазначених захворювань, теплокровній тварині, наприклад, людині, якій потрібне дане лікування, причому сполуки зокрема застосовують у вигляді фармацевтичних композицій.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, як є або у вигляді фармацевтичної композиції, щонайменше, з одним фармацевтично прийнятним носієм, для терапевтичного і також профілактичного лікування одного або більше з захворювань, приведених у даному винаході вище, опосередкованих РІЗК ферментами.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, особливо сполуки формули I, яка вважається кращою, або її фармацевтично прийнятної солі, для одержання фармацевтичної композиції для терапевтичного та також профілактичного лікування одного або більше із захворювань, приведених у даному винаході вище, особливо розладу або захворювання, вибраного з аутоімунних розладів, запальних захворювань, алергічних захворювань, захворювань дихальних шляхів, таких як астма та ХОЗЛ, відторгнення трансплантату, раку гематопоетичного походження або солідних пухлин.

Даний винахід відноситься у четвертому аспекті до фармацевтичних композицій, що містять сполуку у відповідності з даним винаходом. Крім того, даний винахід відноситься до

фармацевтичної композиції, що містить (тобто що включає або що складається з) сполуку, як визначено у даному винаході, та один або більше носіїв/допоміжних речовин;

фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, як визначено у даному винаході, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв/допоміжних речовин.

Як застосовують у даному винаході, термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який та всі з розчинників, диспергатору, агентів для нанесення покриття, поверхнево-активних речовин, антиоксидантів, консервантів (наприклад, антибактеріальних агентів, антигрибкових агентів), ізотонічних агентів, агентів, що уповільнюють всмоктування, солей, консервантів, лікарських засобів, стабілізаторів лікарських засобів, зв'язуючих, допоміжних речовин, розпушувачів, змащуючих речовин, підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та подібних, та їх комбінацій, як відомо спеціалісту у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За виключенням випадків, коли будь-який загальноприйнятий носій є несумісним з активним інгредієнтом, мається на увазі його застосування у терапевтичних або фармацевтичних композиціях.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку у відповідності з даним винаходом та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичну композицію можна формулювати для конкретних способів введення, таких як пероральне введення, парентеральне введення та ректальне введення і т.д. Крім того, фармацевтичні композиції у відповідності з даним винаходом можна отримати у твердій формі (включаючи без обмежень капсули, таблетки, пігулки, гранули, порошки або супозиторії) або у рідкій формі (включаючи без обмежень розчини, суспензії або емульсії). Фармацевтичні композиції можна піддати загальноприйнятим фармацевтичним операціям, таким як стерилізація, та/або вони можуть містити загальноприйняті інертні розріджувачі, змащуючі агенти або буферні речовини, а також допоміжні лікарські речовини, такі як консерванти, стабілізатори, підсолоджувачі, емульгатори та буфери і т.д.

Звичайно фармацевтичні композиції представляють собою таблетки або желатинові капсули, що містять активний інгредієнт разом з

а) розріджувачами, наприклад, лактозою, глюкозою, сахарозою, манітом, сорбітом, целюлозою та/або гліцином;

б) змащувачами, наприклад, діоксидом кремнію, тальком, стеариновою кислотою, її магнієвою або кальцієвою сіллю та/або поліетиленгліколем; для таблеток також

с) зв'язувачами, наприклад, алюмосилкатом магнію, крохмальним клейстером, желатином, трагакантом, метилцелюлозою, карбоксиметилцелюлозою натрію та/або полівінілпіролідом, при бажанні

д) розпушувачами, наприклад, крохмалю, агаром, альгіновою кислотою або її натрієвою сіллю, або шипучими сумішами; та/або

е) абсорбуючими речовинами, барвниками, ароматизаторами та підсолоджувачами.

Таблетки можуть бути покриті або плівкою, або ентросолубільною оболонкою у відповідності із способами, відомими у даній галузі техніки.

Підходящі композиції для перорального введення включають ефективну кількість сполуки у відповідності з даним винаходом у формі таблеток, пастилок, водних або масляних суспензій, диспергуємих порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул, сиропів або еліксирів. Композиції, запропоновані для перорального застосування, отримують згідно із будь-яким способом, відомим у галузі одержання фармацевтичних композицій, та дані композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та консервантів, для забезпечення фармацевтично першокласними та приємними на смак препаратами. Таблетки можуть містити активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, які є підходящими для одержання таблеток. Дані допоміжні речовини представляють собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі агенти та розпушувачі, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі, наприклад, крохмаль, желатин або камедь; та змашуючі агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки не покривають або покривають відомими способами для затримання розпаду та поглинання у шлунково-кишковому тракті та шляхом цього забезпечують пролонговану дію впродовж більш тривалого періоду часу. Наприклад, можна застосовувати затримуючі речовини, такі як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Склади для перорального застосування можуть бути представлені твердими желатиновими капсулами, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або м'якими желатиновими капсулами, де активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом.

Певні ін'єктуємі композиції представляють собою водні ізотонічні розчини або суспензії, та супозиторії переважно отримують з жирних емульсій або суспензій. Приведені композиції можна стерилізувати, та/або вони можуть містити допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, зволожуючі агенти або емульгатори, речовини, що сприяють розчиненню, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буфери. Крім того, вони можуть також містити інші терапевтично цінні речовини. Приведені композиції отримують згідно із загальноприйнятими способами змішування, гранулювання або нанесення покриття, відповідно, та вони можуть містити приблизно 0,1-75 % або містити приблизно 1-50 % активного інгредієнту.

Підходящі композиції для трансдермального застосування містять ефективну кількість сполуки у відповідності з даним винаходом з підходящим носієм. Носії, підходящі для трансдермальної доставки, містять всмоктувані фармакологічно прийнятні розчинники, що допомагають проходженню через шкіру хазяїна. Наприклад, пристроями для трансдермальної доставки є бинт, що містить підтримуючу частину, ємкість, що містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково матеріал, що контролює швидкість, для доставки сполуки на шкіру хазяїна при контрольованій або заздалегідь визначеній швидкості впродовж тривалого періоду часу, та засобу для закріплення пристрою на шкірі.

Підходящі композиції для місцевого застосування, наприклад, на шкіру та очі, включають водні розчини, суспензії, мазі, креми, гелі або розпорошені склади, наприклад, для доставки аерозолем або подібним. Дані системи для місцевої доставки будуть зокрема підходити для кожного застосування, наприклад, для лікування раку шкіри, наприклад, для профілактичного застосування у сонцезахисних кремах, лосьйонах, спреях та подібних. Таким чином, вони, зокрема, є придатними у місцевих, включаючи косметичні, складах, добре відомих у даній галузі техніки. Вони можуть містити солубілізатори, стабілізатори, агенти, що регулюють тонічність, буфери та консерванти.

Як застосовують у даному винаході, місцеве застосування може також відноситися до інгаляції або інтраназального застосування. Їх зручно доставляти у формі сухого порошку, або окремо, у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, або частинок змішаних компонентів, наприклад, з фосфоліпідами, з порошкового інгалятора або у вигляді аерозольного спрею з ємкості під тиском, насосу, струменем, розпилювача або небулайзера, з або без застосування підходящого пропеленту.

Крім того, даний винахід відноситься до безводних фармацевтичних композицій та лікарських форм, що містять сполуки у відповідності з даним винаходом як активні інгредієнти, оскільки вода може сприяти розкладу певних сполук.

Безводні фармацевтичні композиції та лікарські форми у відповідності з даним винаходом можна отримати, застосовуючи безводні інгредієнти або інгредієнти, що містять невелику

кількість води, та умови з низькою вологістю або вмістом води. Безводну фармацевтичну композицію можна отримати та зберігати таким чином, щоб зберігати безводні умови. Відповідно, безводні композиції упаковують, застосовуючи речовини, про які відомо, що вони перешкоджають впливу води, таким чином, що їх можна включати у підходящі набори для рецептур. Приклади підходящих упаковок включають, але не обмежуються ними, герметизовану фольгу, пластмасові упаковки, ємкості для одиничних доз, наприклад, ампули, блістерні упаковки та контурні упаковки.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій та лікарських форм, які містять один або більше агентів, які знижують швидкість, з якою сполука у відповідності з даним винаходом як активний інгредієнт буде розкладатися. Дані агенти, які називають у даному винаході "стабілізатори", включають, але не обмежуються ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, рН-буфери або сольові буфери тощо.

Приклади фізіологічно прийнятних носіїв включають буфери, такі як фосфатні, цитратні та інші органічні кислоти; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту; низькомолекулярний (менше 10 залишків) поліпептид; білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни, гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон, амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспаратин, аргінін або лізин, моносахариди, дисахариди та інші цукри, включаючи глюкозу, манозу або декстрини; хелатуючі агенти, такі як EDTA; цукрові спирти, такі як маніт або сорбіт; солеутворюючі протиіони, такі як натрій, та/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN®, поліетиленгліколь (PEG) та PLURONICS®.

Підходящі допоміжні речовини/носії можуть представляти собою будь-яку тверду, рідку, напівтверду або, у випадку аерозольної композиції, газоподібну допоміжну речовину, яка є звичайно доступною спеціалісту у даній галузі техніки.

Тверді фармацевтичні допоміжні речовини включають крохмаль, целюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, крейду, силікагель, стеарат магнію, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, хлорид натрію, сухе знежирене молоко тощо.

Рідкі та напівтверді допоміжні речовини можна вибрати з гліцерину, пропіленгліколю, води, етанолу та різних масел, включаючи масла нафти, тваринного, рослинного або синтетичного походження, наприклад, арахісове масло, соєве масло, мінеральне масло, кунжутне масло та т.д. Кращі рідкі носії, зокрема для розчинів для ін'єкцій, включають воду, фізіологічний розчин, водну декстрозу та гліколі.

Стиснені гази можна використовувати для диспергування сполуки формули (I) у вигляді аерозолі. Інертні гази, підходящі для даної цілі, представляють собою азот, двоокис вуглецю тощо. Інші підходящі фармацевтичні допоміжні речовини та препарати на їх основі описують у Remington's Pharmaceutical Sciences, під редакцією E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

Доза активного інгредієнту залежить від захворювання, яке будуть лікувати, та від виду, віку пацієнта, маси та індивідуального стану, індивідуальних фармакокінетичних показників та способу введення. Кількість сполуки у складі може змінюватися у всьому діапазоні, застосовуваному спеціалістом у даній галузі техніки. Звичайно склад буде містити, на основі масових відсотків (% по масі), від приблизно 0,01 до 99,99 % по масі сполуки формули (I) відносно всього складу, причому залишок маси становить одну або більше підходящих фармацевтичних допоміжних речовин.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули (I), як визначено у даному винаході, у сполученні, щонайменше, з одним фармацевтичним прийнятним носієм (таким як допоміжна речовина та/або розріджувач), можна отримати загальноприйнятим способом, наприклад, шляхом загальноприйнятого змішування, гранулювання, нанесення покриття, розчинення або ліофілізації.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції для введення теплокровній тварині, особливо людям або промислово значимим ссавцям, що страждають від захворювання, яке реагує на інгібування PI3K ферментів, що містить ефективну кількість сполуки формули I для інгібування PI3K ферментів або її фармацевтично прийнятної солі, разом з, щонайменше, одним фармацевтично прийнятним носієм.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції для профілактичного або, особливо, терапевтичного лікування розладу або захворювання, вибраного з аутоімунних розладів, запальних захворювань, алергічних захворювань, захворювань дихальних шляхів, таких як астма та ХОЗЛ, відторгнення трансплантату, раку гематопоетичного походження або солідних пухлин; у теплокровній тварині, особливо людини або промислово значимого ссавця, що потребує даного лікування.

Даний винахід відноситься у п'ятому аспекті до комбінацій, що містять сполуку формули I та один або більше додаткових активних інгредієнтів. Таким чином, даний винахід відноситься до комбінації, зокрема, фармацевтичної комбінації, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I та один або більше терапевтично активних агентів, наприклад, імундепресантів, імунотулюючих, протизапальних або хіміотерапевтичних агентів, наприклад, як показано нижче;

комбінованої фармацевтичної композиції, пристосованої для одночасного або послідовного введення, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), як визначено у даному винаході; терапевтично ефективну кількість (кількості) одного або більше партнерів комбінації, наприклад, імундепресанту, імунотулюючого, протизапального або хіміотерапевтичного агенту, наприклад, як показано нижче; один або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин;

комбінованої фармацевтичної композиції, як визначено у даному винаході, (i) як фармацевтичний засіб, (ii) для застосування у лікуванні захворювання, опосередкованого PI3K ферментами, (iii) у способі лікування захворювання, опосередкованого PI3K ферментами.

Під "комбінацією" мають на увазі або фіксовану комбінацію у одній одиниці дозування, або набір частин для комбінованого введення, де сполуку формули (I) та партнер комбінації можна вводить незалежно одночасно або окремо у межах інтервалів часу, які зокрема дозволяють партнерам комбінації проявляти кооперативний, наприклад, синергетичний ефект.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки у відповідності з даним винаходом відноситься до кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, яка буде викликати біологічну або медичну відповідну реакцію у суб'єкта, наприклад, зниження або інгібування ферментативної або білкової активності, або полегшувати симптоми, полегшувати стани, уповільнювати або затримувати розвиток захворювання або попереджати захворювання та т.д. У необмежувачому варіанті здійснення термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, яка при введенні суб'єкту, є ефективною для (1) щонайменше, часткового покращення, інгібування, попередження та/або полегшення стану або розладу або захворювання, (i) опосередкованого порушенням регуляції PI3K дельта, або (ii) зв'язаного з порушенням регуляції PI3K дельта, або (iii) що характеризується порушенням регуляції PI3K дельта; або (2) зниження або інгібування активності PI3K дельта. У іншому необмежувачому прикладі термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, яка, при введенні у клітину або тканину, або неклітинний біологічний матеріал або середовище, буде ефективною для, щонайменше, часткового зниження або інгібування PI3K дельта.

Сполуки формули I можна вводити у вигляді єдиного активного інгредієнта або у сполученні з, наприклад, як допоміжною речовиною, іншими лікарськими засобами, наприклад, імуносупресорними або імунотулюючими агентами або іншими протизапальними агентами, наприклад, для лікування або попередження ало- або ксенотрансплантатного гострого або хронічного відторгнення або запальних або аутоімунних захворювань, або хіміотерапевтичним агентом, наприклад, антипроліферативним агентом для пухлинних клітин. Наприклад, сполуки формули I можна застосовувати у комбінації з інгібітором кальциневрину, наприклад, циклоспорином A або FK 506; mTOR інгібітором, наприклад, рапаміцином, 40-O-(2-гідроксиетил)-рапаміцином, CCI779, ABT578, AP23573, TAFA-93, біолімузом-7 або біолімузом-9; асcomicином, що має імуносупресивні властивості, наприклад, ABT-281, ASM981 та т.д.; кортикостероїдами; циклофосфамідом; азатиопреном; метотрексатом; лефлуномідом; мізорибіном; мікофеноловою кислотою або сіллю; мікофенолатом мофетилу; 15-дезоксиспергуаліном або імуносупресорним гомологом, аналогом або його похідною; PKC інгібітором, наприклад, як описано у WO 02/38561 або WO 03/82859, наприклад, сполукою прикладу 56 або 70; JAK3 кіназним інгібітором, наприклад, N-бензил-3,4-дигідроксибензиліденціаноацетамідом α -ціано-(3,4-дигідрокси)-]N-бензилциннамамідом (тирфостин AG 490), продигіозином 25-C (PNU156804), [4-(4'-гідроксифеніл)-аміно-6,7-диметоксиназоліном] (WHI-P131), [4-(3'-бром-4'-гідроксифеніл)-аміно-6,7-диметоксиназоліном] (WHI-P154), [4-(3',5'-дибром-4'-гідроксифеніл)-аміно-6,7-диметоксиназоліном] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R, 4R)-4-метил-3-[метил-(7H-пирроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]піперидин-1-іл)-3-оксопропіонітрилом, у вільній формі або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад, моноцитрату (що також називається CP-690550), або сполукою, як описано в WO 04/052359 або WO 05/066156; імуносупресорними моноклональними антитілами, наприклад, моноклональними антитілами до лейкоцитних рецепторів, наприклад, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86, або їх лігандів; іншими імунотулюючими сполуками, наприклад,

рекомбінантними зв'язуючими молекулами, що містять, щонайменше, частину позаклітинного домену CTLA4 або його мутанту, наприклад, щонайменше, позаклітинну частину CTLA4 або його мутанту, сполучену з не-CTLA4 білковою послідовністю, наприклад, CTLA4Ig (наприклад, позначеною ATCC 68629), або її мутантом, наприклад, LEA29Y; інгібіторами адгезивних молекул, наприклад, LFA-1 антагоністами, ICAM-1 або -3 антагоністами, VCAM-4 антагоністами або VLA-4 антагоністами; або антигістаміновими агентами; або протикашлевими засобами, або бронхорозширюючим агентом; або блокаторами ангіотензинових рецепторів; або протиінфекційним агентом.

Коли сполуки формули I вводять у сполученні з іншою імуносупресорною/імунomodуючою, протизапальною, хіміотерапевтичною або протиінфекційною терапією, дози введеної разом імуносупресорної/імунomodуючої, протизапальної, хіміотерапевтичної або протиінфекційної сполуки будуть, звичайно, змінюватися в залежності від типу застосовуваного разом лікарського засобу, наприклад, чи є він стероїдним інгібітором або інгібітором кальциневрину, від конкретного застосовуваного лікарського засобу, від захворювання, що піддається лікуванню, і так далі.

Сполуку формули (I) можна також з користю застосовувати у комбінації з кожним іншим або у комбінації з іншими терапевтичними агентами, особливо іншими антипроліферативними агентами. Дані антипроліферативні агенти включають, але не обмежуються ними, інгібітори ароматази; антиестрогени; інгібітори топоізомерази I; інгібітори топоізомерази II; активні агенти відносно мікротрубочок; алкілюючі агенти; інгібітори гістондеацетилази; сполуки, які викликають клітинну диференціацію; інгібітори циклооксигенази; MMP інгібітори; mTOR інгібітори; протипухлинні антиметаболіти; платинові сполуки; сполуки, націлені/знижуючі білкову або ліпідну кіназну активність, та додаткові антиангіогенні сполуки; сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність білкової або ліпідної фосфатази; агоністи гонадореліну; антиандрогени; інгібітори метіонінамінопептидази; бісфосфонати; модифікатори біологічного відгуку; антипроліферативні антитіла; інгібітори гепаранази; інгібітори Ras онкогенних ізоформ; інгібітори теломерази; інгібітори протеосом; агенти, застосовувані для лікування гематологічних злоякісних пухлин; сполуки, які направлені, знижують або інгібують активність Flt-3; Hsp90 інгібітори; темозоломід (TEMODAL®); та лейковорин.

Термін "інгібітор ароматази", як застосовують у даному винаході, відноситься до сполуки, яка інгібує синтез естрогену, тобто перетворення субстратів, андростенедіону та тестостерону в естрон та естрадіол, відповідно. Термін включає, але не обмежується ними, стероїди, особливо атаместан, екземестан та форместан; та, зокрема, нестероїди, особливо аміноглютетимід, роглетимід, піридоглютетимід, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол та летрозол. Екземестан можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою AROMASIN. Форместан можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою LENTARON. Фадрозол можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою AFEMA. Анастрозол можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою ARIMIDEX. Летрозол можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою FEMARA або FEMAR. Аміноглютетимід можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою ORIMETEN. Комбінація у відповідності з даним винаходом, що містить хіміотерапевтичний агент, який представляє собою інгібітор ароматази, є, зокрема, придатною для лікування пухлин, позитивних у відношенні рецепторів гормонів, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "антиестроген", як застосовують у даному винаході, відноситься до сполуки, яка перешкоджає дії естрогенів на рівні естрогенових рецепторів. Термін включає, але не обмежується ними, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен та гідрохлорид ралоксифену. Тамоксифен можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою NOLVADEX. Гідрохлорид ралоксифену можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою EVISTA. Фулвестрант можна формулювати, як описано у патенті США № 4659516, або його можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою FASLODEX. Комбінація у відповідності з даним винаходом, що містить хіміотерапевтичний агент, який є антиестрогеном, є, зокрема, придатною для лікування пухлин, позитивних у відношенні естрогенового рецептору, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "антиандроген", як застосовують у даному винаході, відноситься до будь-якої речовини, яка здатна інгібувати біологічні ефекти андрогенових гормонів та включає, але не обмежується ним, бікалутамід (CASODEX), який можна формулювати, наприклад, як описано у патенті США № 4636505.

Термін "агоніст гонадореліну", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, абарелікс, гозерелін та ацетат гозереліну. Гозерелін описують у патенті США № 4100274 та його можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою ZOLADEX. Абарелікс можна формулювати, наприклад, як описано у патенті США № 5843901.

Термін "інгібітор топоізомерази I", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, топотекан, гіматекан, іринотекан, камптотецин та його аналоги, 9-нітрокамптотецин та макромолекулярний камптотециновий кон'югат PNU-166148 (сполука A1 в WO 99/17804). Іринотекан можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою CAMPTOSAR. Топотекан можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою HYCAMTIN.

Термін "інгібітор топоізомерази II", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, антрацикліни, такі як доксорубіцин, включаючи ліпосомальну рецептуру, наприклад, CAELYX, даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, неморубіцин, антрахінони, мітоксантрон та лозоксантрон; та подофілотоксини, етопозид та теніпозид. Етопозид можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою ETOPOPHOS. Теніпозид можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою VM 26-BRISTOL. Доксорубіцин можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою ADRIBLASTIN або ADRIAMYCIN. Епірубіцин можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою FARMORUBICIN. Ідарубіцин можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою ZAVEDOS. Мітоксантрон можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою NOVANTRON.

Термін "активний агент відносно мікротрубочок" відноситься до агентів, що стабілізують або дестабілізують мікротрубочки, та інгібіторів полімеризації мікротрубочок, включаючи, але не обмежуючись ними, таксани, наприклад, паклітаксел та доцетаксел; алкалоїд барвінку, наприклад, вінбластин, особливо вінбластинсульфат; вінкристин, особливо вінкристинсульфат, та вінорелбін; дискодермоліди; колхіцин; та епотилони та їх похідні, наприклад, епотилон B або D або їх похідні. Паклітаксел можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, TAXOL. Доцетаксел можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою TAXOTERE. Вінбластинсульфат можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою VINBLASTIN R.P. Вінкристинсульфат можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою FARMISTIN. Дискодермолід можна отримати, наприклад, як описано у патенті США № 5010099. Також включеними є епотилонові похідні, які описують у WO 98/10121, патенті США № 6194181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 та WO 00/31247. Особливо кращими є епотилон A та/або B.

Термін "алкілюючий агент", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан або нітрозосечовину (BCNU або гліадель). Циклофосфамід можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою CYCLOSTIN. Іфосфамід можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою HOLOXAN.

Термін "інгібітори гістонової деацетилази" або "HDAC інгібітори" відноситься до сполук, які інгібують гістонову деацетилазу та які мають антипроліферативну активність. Термін включає сполуки, описані у WO 02/22577, особливо N-гідрокси-3-[4-[[[(2-гідроксиетил)]2-(1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід, N-гідрокси-3-[4-[[[(2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід та їх фармацевтично прийнятні солі. Він додатково, зокрема, включає субероїланілідгідроксамову кислоту (SAHA).

Термін "протипухлинний антиметаболіт" включає, але не обмежується ними, 5-фторурацил або 5-FU; капецитабін; гемцитабін; ДНК деметилуючі агенти, такі як 5-азацитидин та децитабін; метотрексат та едотрексат; та антагоністи фолієвої кислоти, такі як пеметрексед. Капецитабін можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою XELODA. Гемцитабін можна вводити, наприклад, у формі, у якій він продається, наприклад, під торговою маркою GEMZAR. Також включеним є моноклональне антитіло, трастузумаб, яке можна вводити, наприклад, у формі, у якій воно продається, наприклад, під торговою маркою HERCEPTIN.

Термін "платинова сполука", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, карбоплатину, цис-платину, цисплатину та оксалиплатину. Карбоплатину можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою

CARBOPLAT. Оксалиплатину можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою ELOXATIN.

Термін "сполуки, націлені на знижуючі білкову або ліпідну кіназну активність; або білкову або ліпідну фосфатазну активність; або додаткові антиангіогенні сполуки", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, інгібітори білкових тирозинкіназ та/або серінових та/або треонінових кіназ або інгібітори ліпідних кіназ, наприклад,

а) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність рецепторів фактору росту тромбоцитів (PDGFR), такі як сполуки, які націлені на, знижують або інгібують активність PDGFR, особливо сполуки, які інгібують PDGF рецептор, наприклад, N-феніл-2-піримідинамінова похідна, наприклад, іматиніб, SU101, SU6668 та GFB-111;

б) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність рецепторів фактору росту фібробластів (FGFR);

с) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність рецептору І інсуліноподібного фактору росту (IGF-IR), такі як сполуки, які направлені, знижують або інгібують активність IGF-IR, особливо сполуки, які інгібують IGF-IR рецептор, такі як ті сполуки, які описані в WO 02/092599;

д) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність сімейства Trk рецепторних тирозинкіназ;

е) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність сімейства Axl рецепторних тирозинкіназ;

ф) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність c-Met рецептору;

г) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність Kit/SCFR рецепторної тирозинкінази;

h) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність C-kit рецепторних тирозинкіназ - (частина PDGFR сімейства), такі як сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність сімейства c-Kit рецепторних тирозинкіназ, особливо сполуки, які інгібують c-Kit рецептор, наприклад, іматиніб;

і) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність членів c-Abl сімейства та їх продуктів злиття генів, наприклад, BCR-Abl кіназ, такі як сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність членів c-Abl сімейства та їх продуктів злиття генів, наприклад, N-феніл-2-піримідинамінова похідна, наприклад, іматиніб, PD180970, AG957, NSC 680410 або PD173955 від ParkeDavis;

ж) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність членів сімейства протеїнкіназ C (PKC) та Raf сімейства серін/треонінових кіназ, членів MEK, SRC, JAK, FAK, PDK та Ras/MAPK сімейства, або PI(3) кіназного сімейства, або кіназного сімейства, спорідненого з PI(3)-кіназами, та/або членів циклінзалежного кіназного сімейства (CDK) та представляють собою, зокрема, те стауриспоринові похідні, які описані у патенті США № 5093330, наприклад, мідостаурин; приклади додаткових сполук включають, наприклад, UCN-01; сафінгол; BAY 43-9006; бріостатин 1; перифозин; ілмофозин; RO 318220 та RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; ізохінолінові сполуки, такі як ті, що описані у WO 00/09495; FTI; PD184352; або QAN697 (P13K інгібітор);

к) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність інгібіторів білкової тирозинкінази, такі як сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність інгібіторів білкової тирозинкінази, включають іматинібмезилат (GLEEVEC) або тирфостин. Тирфостин є переважно низькомолекулярною ($M_r < 1500$) сполукою або її фармацевтично прийнятною сіллю, особливо сполукою, вибраною з бензиліденмалонітрильного класу або S-арилбензолмалонітрильного або бісубстратного хінолінового класу сполук, більш конкретно будь-якою сполукою, вибраною з групи, що складається з тирфостину A23/RG-50810, AG 99, тирфостину AG 213, тирфостину AG 1748, тирфостину AG 490, тирфостину B44, (+) енантіомеру тирфостину B44, тирфостину AG 555, AG 494, тирфостину AG 556, AG957 та адафостину, адамантилового ефіру (4-[(2,5-дигідроксифеніл)метил]аміно}бензойної кислоти, NSC 680410, адафостину; та

l) сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність сімейства факторів росту епідермісу рецепторних тирозинкіназ (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 у вигляді гомо- або гетеродимерів), такі як сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність сімейства рецепторів епідермального фактору росту, зокрема, сполуки, білки або антитіла, які інгібують члени сімейства EGF рецепторних тирозинкіназ, наприклад, EGF рецептор, ErbB2, ErbB3 та ErbB4, або які зв'язуються з EGF або EGF спорідненими лігандами, та є, зокрема, тими сполуками, білками або моноклональними антитілами, загалом та конкретно описаними у WO 97/02266, наприклад, сполуками прикладу 39, або у EP 0564409; WO 99/03854; EP 0520722; EP 0566226; EP 0787722; EP 0837063; U.S. патент № 5747498; WO 98/10767; WO 97/30034; WO

97/49688; WO 97/38983 та, особливо, WO 96/30347, наприклад, сполукою, відомою як CP 358774; WO 96/33980, наприклад, сполукою ZD 1839; та WO 95/03283, наприклад, сполукою ZM105180, наприклад, трастузумабом (HERCEPTIN), цетуксимабом, іресса, тарцева, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 або E7.6,3; та 7H-піроло-

5 [2,3-d]піримідиновими похідними, які описані у WO 03/013541.

Додаткові антиангіогенні сполуки включають сполуки, що мають інший механізм своєї активності, наприклад, неспоріднений з інгібуванням білкових та ліпідних кіназ, наприклад, талідомід (THALOMID) та TNP-470.

10 Сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність білкової або ліпідної фосфатази, представляють собою, наприклад, інгібітори фосфатази 1, фосфатази 2A, PTEN або CDC25, наприклад, оадаїкову кислоту або її похідну.

Сполуки, які викликають процеси клітинної диференціації, представляють собою, наприклад, ретиноеву кислоту, α -, γ - або δ -токоферол або α -, γ - або δ -токотриєнол.

15 Термін інгібітор циклооксигенази, як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, наприклад, Cox-2 інгібітори, 5-алкілзаміщену 2-ариламінофенілоцтову кислоту та похідні, такі як целекоксиб (CELEBREX), рофекоксиб (VIOXX), еторикоксиб, валдекоксиб або 5-алкіл-2-ариламінофенілоцтову кислоту, наприклад, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фтораніліно)фенілоцтову кислоту або луміракоксиб.

20 Термін "бісфосфонати", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, етридонову, клодронову, тилудронову, памідронову, алендронову, ібандронову, ризедронову та золедронову кислоту. "Етридонову кислоту" можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою DIDRONEL. "Клодронову кислоту" можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою BONEFOS. "Тилудронову кислоту" можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою SKELID. "Памідронову кислоту" можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою AREDIA™. "Алендронову кислоту" можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою FOSAMAX. "Ібандронову кислоту" можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою BONDRANAT. "Ризедронову кислоту" можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою ACTONEL. "Золедронову кислоту" можна вводити, наприклад, у формі, у якій вона продається, наприклад, під торговою маркою ZOMETA.

30 Термін "mTOR інгібітори" відноситься до сполук, які інгібують мішень рапаміцину у клітинах ссавців (mTOR) та які мають антипроліферативну активність, таких як сіролімуз (Rapamune®), еверолімуз (Certican™), CCI-779 та ABT578.

35 Термін "інгібітор гепаранази", як застосовують у даному винаході, відноситься до сполук, які націлені на, знижують або інгібують руйнування гепаринсульфату. Термін включає, але не обмежується ним, PI-88.

40 Термін "модифікатор біологічної відповіді", як застосовують у даному винаході, відноситься до лімфокіну або інтерферонів, наприклад, інтерферону γ .

Термін "інгібітор Ras онкогенних ізоформ", наприклад, H-Ras, K-Ras або N-Ras, як застосовують у даному винаході, відноситься до сполук, які направлені на, знижують або інгібують онкогенну активність Ras, наприклад, "інгібітору фарнезилтрансферази", наприклад, L-744832, DK8G557 або R115777 (Zarnestra).

45 Термін "інгібітор теломерази", як застосовують у даному винаході, відноситься до сполук, які направлені на, знижують або інгібують активність теломерази. Сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність теломерази, представляють собою, зокрема, сполуки, які інгібують теломеразний рецептор, наприклад, теломестатин.

50 Термін "інгібітор метіонінамінопептидази", як застосовують у даному винаході, відноситься до сполук, які направлені на, знижують або інгібують активність метіонінамінопептидази. Сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність метіонінамінопептидази, представляють собою, наприклад, бенгамід або його похідну.

55 Термін "інгібітор протеасоми", як застосовують у даному винаході, відноситься до сполук, які направлені на, знижують або інгібують активність протеасоми. Сполуки, які направлені на, знижують або інгібують активність протеасоми, включають, наприклад, PS-341 та MLN 341.

Термін "інгібітор матричної металопротеїнази" або "MMP інгібітор", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, колагенпептидоміметичні та непептидоміметичні інгібітори, тетрациклінові похідні, наприклад, гідроксаматний пептидоміметичний інгібітор батимастат та його перорально біодоступний аналог маримастат

(BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B або AAJ996.

Термін "агенти, застосовувані у лікуванні гематологічних злоякісних пухлин", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, FMS-подібні тирозинкіназні інгібітори, наприклад, сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі активність FMS-подібних тирозинкіназних рецепторів (Flt-3R); інтерферон, 1-b-D-арабінофуранозилцитозин (ara-c) та бісульфан; та ALK інгібітори, наприклад, сполуки, які націлені на, знижують або інгібують кіназу анапластичної лімфоми.

Сполуки, які націлені на, знижують або інгібують активність FMS-подібних тирозинкіназних рецепторів (Flt-3R), представляють собою, зокрема, сполуки, білки або антитіла, які інгібують членів Flt-3R рецепторного кіназного сімейства, наприклад, PKC412, мідостаурин, стауроспоринова похідна, SU11248 та MLN518.

Термін "HSP90 інгібітори", як застосовують у даному винаході, включає, але не обмежується ними, сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі природну АТФазну активність HSP90; руйнуючі, націлені на, знижуючі або інгібуючі HSP90 клієнт-білки убіквітин-протеасомним шляхом. Сполуки, націлені на, знижуючі або інгібуючі природну АТФазну активність HSP90, представляють собою, зокрема, сполуки, білки або антитіла, які інгібують АТФазну активність HSP90, наприклад, 17-аліламіно, 17-деметоксигелданаміцин (17AAG), гелданаміцинова похідна, інші споріднені гелданаміцину сполуки, радицикол та HDAC інгібітори.

Термін "антипроліферативні антитіла", як застосовують у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, трастузумаб (Herceptin™), трастузумаб-DM1, ерлотиніб (Tarceva™), бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), PRO64553 (анти-CD40) та 2C4 антитіло. Під антитілами розуміють, наприклад, інтактні моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, мультиспецифічні антитіла, утворені, щонайменше, з двох інтактних антитіл, та фрагменти антитіл, за умови, що вони мають потрібну біологічну активність.

Для лікування гострої мієлоцитарної лейкемії (AML), сполуки формули (I) можна застосовувати у комбінації зі стандартними терапіями лейкемії, особливо у комбінації з терапіями, застосовуваними для лікування AML. Зокрема, сполуки формули (I) можна вводити у комбінації, наприклад, з інгібіторами фарнезилтрансферази та/або іншими лікарськими засобами, придатними для лікування AML, такими як даунорубіцин, адриаміцин, Ara-C, VP-16, теніпозид, мітоксантрон, ідарубіцин, карбоплатина та PKC412.

Структуру активних агентів, що визначається кодовим №, генетичну або торгову назву можна отримати з сучасного видання стандартного довідника "The Merck Index" або з баз даних, наприклад, Patents International, наприклад, IMS World Publications.

Приведені вище сполуки, які можна застосовувати у комбінації з сполукою формули (I), можна отримати та вводити, як описано у даній галузі техніки, як у документах, приведених вище.

Сполуку формули (I) можна також з користю застосовувати у комбінації з відомими терапевтичними способами, наприклад, введенням гормонів або, особливо, опроміненням.

Сполука формули (I) можна, зокрема, застосовувати як радіосенсибілізатор, особливо для лікування пухлин, які мають низьку чутливість до радіотерапії.

Під "комбінацією" розуміють або фіксовану комбінацію у одній одиниці дозування, або набір частин для комбінованого введення, де сполуку формули (I) та партнер комбінації можна вводити незалежно одночасно або окремо у межах інтервалів часу, які зокрема дозволяють, щоб партнери комбінації проявляли кооперативний, наприклад, синергетичний ефект, або будь-яку їх комбінацію. Мається на увазі, що терміни "сумісне введення" або "комбіноване введення" або подібні, як застосовують у даному винаході, включають введення вибраного партнера комбінації одному потребуючому лікування суб'єкту (наприклад, пацієнту), та мається на увазі, що вони включають режими лікування, у яких агенти необов'язково вводять однаковим шляхом введення або одночасно. Термін "фармацевтична композиція", як застосовують у даному винаході, означає продукт, який є результатом змішування або комбінування більше, ніж одного активного інгредієнту та включає і фіксовані і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" означає те, що активні інгредієнти, наприклад, сполука формули I та партнер комбінації, обидва вводяться одночасно у вигляді однієї форми або дози. Термін "нефіксована комбінація" означає те, що активні інгредієнти, наприклад, сполука формули (I) та партнер комбінації, обидва вводяться пацієнту у вигляді окремих форм одночасно, паралельно або послідовно без конкретного обмеження часу, де дане введення забезпечує терапевтично ефективними концентраціями двох сполук в тілі пацієнта. Останнє також застосовують для коктейль-терапії, наприклад, введення трьох або більше активних інгредієнтів.

Опис експериментів:

Оскільки одержання вихідних сполук конкретно не описують, сполуки є відомими або їх можна отримати аналогічно до способів, відомих у даній галузі техніки або як описано у даному винаході нижче.

Наступні приклади ілюструють даний винахід без якого-небудь обмеження.

- 5 Скорочення:
AcOH оцтова кислота
Водн. водний
Ar арил
BOC трет-бутилкарбонат
- 10 BOP гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)-фосфонію
уш.с уширений синглет
CDCl₃ хлорформ-d
CDI 1,1'-карбонілдіімідазол
CH₂Cl₂ дихлорметан
- 15 CH₃CN ацетонітрил
Cs₂CO₃ карбонат цезію
д дуплет
дд дуплет дуплетів
DIPEA N-етилдіізопропіламін
- 20 DME 1,4-диметоксиетан
DMF N, N-диметилформамід
DBU 1,8-діаза-7-біцикло[5,4,0]ундецен
DMSO диметилсульфоксид
дт дуплет триплетів
- 25 EDC 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид
екв. еквівалент
EtOAc етилацетат
FCC колонкова флеш-хроматографія
год. година(и)
- 30 HBTU гексафторфосфат (2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметил-уронію
HCl хлористоводнева кислота
HOBT бензотриазол-1-ол
BEPX високоефективна рідинна хроматографія
НТ висока пропускна здатність
- 35 H₂O вода
Hyflo Hyflo Super Cel середовище
Isolute® SCX-2 макропористий полістирол з сульфогрупами
K кельвін
K₂CO₃ карбонат калію
- 40 LC рідинна хроматографія
M молярний
MeCN ацетонітрил
MeOD метанол-d₄
MeOH метанол
- 45 2-Me-THF 2-метилтетрагідрофуран
MgSO₄ сульфат магнію
МГц мегагерц
MS мас-спектроскопія
m мультиплет
- 50 мбар мілібар
мл мілілітр
мм міліметр
mM мілімолярний
хвил. хвилина(и)
- 55 mw мікрохвильовий
NaOH гідроксид натрію
Na₂SO₄ сульфат натрію
NaHCO₃ гідрокарбонат натрію
NaОтретВи трет-бутоксид натрію
- 60 NEt₃ триетиламін

- NH_3 аміак
 NH_4OH концентрований розчин аміаку у воді, що має відносну густину 0,88
 NMP N-метилпіролідінон
 ЯМР ядерний магнітний резонанс
 5 OBD оптимальна щільність упакування
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ацетат паладію
 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ гідроксид паладію на вугіллі
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ тріс(добензиліденацетон)дипаладій
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ комплекс тріс(добензиліденацетон)дипаладію з хлороформом
 10 PL-HCO_3 МР макропористий полістирол з гідрокарбонатними групами
 $\text{PL-SO}_3\text{H}$ МР макропористий полістирол з сульфогрупами
 кт (RT) кімнатна температура
 Rt час утримання
 с синглет
 15 SCX-2 макропористий полістирол з сульфогрупами
 т триплет
 TBME трет-бутилметиловий ефір
 трет-BuOK трет-бутоксид калію
 трет-BuONa трет-бутоксид натрію
 20 TFA трифтороцтова кислота
 THF тетрагідрофуран
 UPLC ультраефективна рідинна хроматографія
 X-Phos дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін
 Застосовуваним мікрохвильовим обладнанням є Biotage Initiator®
 25 Всі сполуки називають, застосовуючи AutoNom.
 Застосовувані LCMS способи:
 LC спосіб 1 (Rt⁽¹⁾): час утримання (Rt) одержували на Agilent BEPX системі з Ascentis®Express колонкою C18 30×2,1 мм, 2,7 мкм (Supelco), застосовуючи градієнт (H₂O+0,05 % мурашина кислота+3,75 мМ ацетат амонію)/(CH₃CN+0,04 % мурашина кислота)
 30 90/10-5/95 впродовж 3,7 хвилин та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику та потім 5/95 впродовж 0,7 хвилини з 1,4 мл/хвил. як потоку розчиннику та 40 °C для температури сушильної шафи. Спосіб детекції УФ 220-400 нм - MS.
 LC спосіб 2 (Rt⁽²⁾): Час утримання (Rt) одержували на Agilent BEPX системі з Ascentis®Express колонкою C18 30×2,1 мм, 2,7 мкм (Supelco), застосовуючи градієнт (H₂O+0,05 % мурашина кислота+3,75 мМ ацетат амонію)/(CH₃CN+0,04 % мурашина кислота)
 35 95/5-5/95 впродовж 3,7 хвилин та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику та потім 5/95 впродовж 0,7 хвилини з 1,4 мл/хвил. як потоку розчиннику та 40 °C для температури сушильної шафи. Спосіб детекції УФ 220-400 нм - MS.
 LC спосіб 3 (Rt⁽³⁾): Час утримання (Rt) одержували на Agilent BEPX системі з Ascentis®Express колонкою C18 30×2,1 мм, 2,7 мкм (Supelco), застосовуючи градієнт (H₂O+0,05 % мурашина кислота+3,75 мМ ацетат амонію)/(CH₃CN+0,04 % мурашина кислота)
 40 99/1 впродовж 0,5 хвилини та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику, потім 99/1-5/95 впродовж 1,7 хвилин та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику та потім 5/95 впродовж 0,7 хвилин з 1,4 мл/хвил. як потоку розчиннику та 40 °C для температури сушильної шафи. Спосіб детекції УФ 220-400 нм - MS.
 45 LC спосіб 4 (Rt⁽⁴⁾): Час утримання (Rt) одержували на Agilent BEPX системі з Ascentis®Express колонкою C18 30×2,1 мм, 2,7 мкм (Supelco), застосовуючи градієнт (H₂O+0,05 % мурашина кислота+3,75 мМ ацетат амонію)/(CH₃CN+0,04 % мурашина кислота)
 50 90/10-5/95 впродовж 1,7 хвилин та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику та потім 5/95 впродовж 0,7 хвилини з 1,4 мл/хвил. як потоку розчиннику та 40 °C для температури сушильної шафи. Спосіб детекції УФ 220-400 нм - MS.
 LC спосіб 5 (Rt⁽⁵⁾): Час утримання (Rt) одержували на Agilent BEPX системі з Ascentis®Express колонкою C18 30×2,1 мм, 2,7 мкм (Supelco), застосовуючи градієнт (H₂O+0,05 % TFA)/(CH₃CN+0,04 % TFA) 95/5-5/95 впродовж 3,7 хвилин та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику та потім 5/95 впродовж 0,7 хвилини з 1,4 мл/хвил. як потоку розчиннику та 40 °C для температури сушильної шафи. Спосіб детекції УФ 220-400 нм - MS.
 55 LC спосіб 6 (Rt⁽⁶⁾): Час утримання (Rt) одержували на Agilent BEPX системі з Ascentis®Express колонкою C18 30×2,1 мм, 2,7 мкм (Supelco), застосовуючи градієнт (H₂O+TFA)/(CH₃CN+0,04 % TFA) 99/1 впродовж 0,5 хвилини та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику, потім 99/1-5/95 впродовж 1,7 хвилин та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику та потім

5/95 впродовж 0,7 хвилини з 1,4 мл/хвил. як потоку розчиннику та 40 °C для температури сушильної шафи. Спосіб детекції УФ 220-400 нм - MS.

LC спосіб 7 (Rt⁽⁷⁾): Час утримання (Rt) одержували на Waters Agilent BEPX системі з Ascentis®Express колонкою C18 30×2,1 мм, 2,7 мкм (Supelco), застосовуючи градієнт (H₂O+0,05 % TFA)/(CH₃CN+0,04 % TFA) 90/10-5/95 впродовж 1,7 хвилин та 1,2 мл/хвил. як потоку розчиннику та потім 5/95 впродовж 0,7 хвилини з 1,4 мл/хвил. як потоку розчиннику та 40 °C для температури сушильної шафи. Спосіб детекції УФ 220-400 нм - MS.

LC спосіб 8 (Rt⁽⁸⁾): Час утримання (Rt) одержували на Waters BEPX alliance-HT системі з XTerra колонкою MS C18, 50×4,6 мм, 5 мкм, обернено-фазова, застосовуючи градієнт (H₂O+0,1 % TFA)/(CH₃CN+0,1 % TFA) 95/5-0/100 впродовж 8,0 хвилин та 2,0 мл/хвил. як потоку розчиннику та 45 °C для температури сушильної шафи. Спосіб детекції УФ 220-400 нм - MS.

Спосіб очищення:

Препаративна обернено-фазова Gilson BEPX

Спосіб А: колонка SunFire prep C18 OBD 5 мкм, 30×100 мм від WATERS, з H₂O+0,1 % TFA та ацетонітрил+0,1 % TFA як рухомою фазою. Спосіб детекції УФ 220-400 нм

Спосіб В: колонка Atlantis prep T3 OBD 5 мкм, 30×150 мм від WATERS, з H₂O+0,1 % TFA та ацетонітрил+0,1 % TFA як рухомою фазою. Спосіб детекції УФ 220-400 нм

Спосіб С: колонка XTerra RP18 OBD 5 мкм, 19×50 мм від WATERS, з H₂O+0,1 % TFA та ацетонітрил+0,1 % TFA як рухомою фазою. Спосіб детекції УФ 220-400 нм

Рентгенівська дифракція на порошку

Вимірювальні прилади:

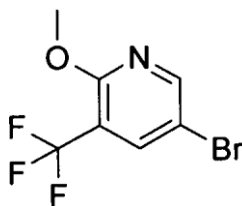
Спосіб X1

Прилад	Bruker AXS, D8 Advance
Опромінювання	CuKα (30 кВ, 40 мА)
Детектор	PSD (Vantec) детектор
Діапазон сканування	2°-40° (2 тета величина)

Спосіб X2

Прилад	Bruker D8 GADDS Discover
Опромінювання	CuKα (40 кВ, 40 мА)
Детектор	HI-STAR Area детектор
Діапазон сканування	6°-40° (2 тета величина)

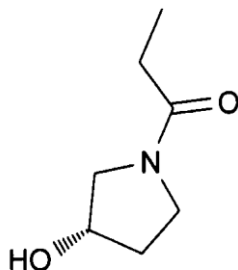
Одержання проміжних сполук



Проміжна сполука 1: 5-бром-2-метокси-3-трифторметилпіридин

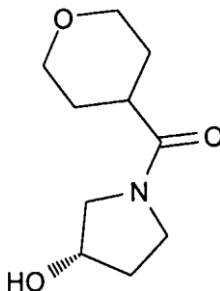
До 2-метокси-3-(трифторметил)піридину (20,0 г, 113,0 ммоль) та 1,3-дибром-5,5-диметилімідазоліден-2,4-діону (43,6 г, 152,0 ммоль) додавали TFA (80 мл), та отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин у атмосфері аргону. TFA видаляли у вакуумі (50 мбар, 45 °C), та залишок суспендували у трет-бутилметиловому ефірі (200 мл). Отриману у результаті безбарвну тверду речовину видаляли фільтрацією та промивали трет-бутилметилловим ефіром (50 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі та суспендували у EtOAc (50 мл). Нерозчинну безбарвну тверду речовину видаляли фільтрацією та промивали EtOAc (50 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі, розводили сумішшю гептан/трет-бутилметилловий ефір (5/1, 20 мл), та нерозчинну безбарвну тверду речовину видаляли фільтрацією. Фільтрат очищали колонковою хроматографією на силікагелі з гептан/EtOAc, 100/0-90/10. Неочищений продукт фільтрували через шар NaHCO₃ (20 г), та фільтрат упарювали у вакуумі, отримуючи масло золотого кольору (27,9 г). Масло розчиняли у гептані (20 мл) та очищали фільтруванням через шар силікагелю (80 г), елюючи гептаном,

отримуючи 5-бром-2-метокси-3-(трифторметил)піридин у вигляді безбарвного масла (22,5 г, 74 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 298K): δ ч/млн 4,03 (с, 3H) 7,95 (д, 1H) 8,4 (д, 1H).



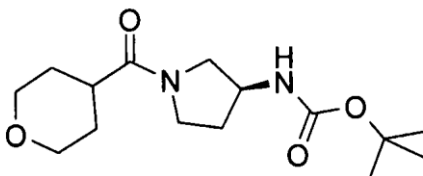
Проміжна сполука 2: 1-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-пропан-1-он

(S)-піролідін-3-ол (10,0 г, 81,0 ммоль), триетиламін (23,6 мл, 170,0 ммоль) та CH_2Cl_2 (150 мл) змішували у грушоподібній колбі, отримуючи суспензію бежевого кольору. Суміш охолоджували до -10°C та додавали по краплям впродовж 15 хвилин пропіонілхлорид (7,06 мл, 81,0 ммоль), підтримуючи температуру між -10 та 0°C . Отриману у результаті суспензію бежевого кольору перемішували впродовж 2 годин при 0°C . Додавали MeOH (9,8 мл) та суміш нагрівали до кімнатної температури, потім перемішували впродовж 1 години, отримуючи розчин коричневого кольору. Суміш упарювали у вакуумі, отримуючи залишок бежевого кольору, який перемішували у діетиловому ефірі (200 мл) та фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі, отримуючи 1-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)пропан-1-он у вигляді масла жовтого кольору (11,23 г, 95 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 298K): δ ч/млн 0,92-1,02 (м, 3H) 1,67-1,97 (м, 2H) 2,13-2,28 (м, 2H) 3,18-3,52 (м, 4H) 4,17-4,32 (м, 1H) 4,85-4,97 (м, 1H), LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=144,0$.



Проміжна сполука 3: ((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанон

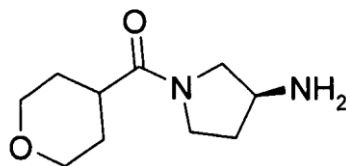
Гідрохлорид (S)-піролідін-3-олу (3,69 г, 29,9 ммоль) та триетиламін (6,65 г, 9,16 мл, 65,7 ммоль) поміщали у CH_2Cl_2 (15 мл). Суспензію охолоджували до $\sim 3^\circ\text{C}$. До даної суміші повільно додавали розчин тетрагідропіран-4-карбонілхлориду (4,67 г, 29,9 ммоль) у CH_2Cl_2 (15 мл). Потім отриману у результаті реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 годин при $3-10^\circ\text{C}$. Потім реакційну суміш концентрували, отримуючи порошок. До даного порошку додавали EtOAc (100 мл). Тверді речовини фільтрували та промивали EtOAc. Потім вилучений фільтрат концентрували, отримуючи ((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанон у вигляді порошку бежевого кольору. (6,77 г, 98 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , 298K): δ ч/млн 1,59-2,15 (м, 6H) 2,69-2,86 (м, 1H) 3,43-3,75 (м, 6H) 3,94-4,00 (м, 2H) 4,37-4,48 (м, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=199,9$, $\text{Rt}^{(6)}=0,86$ хвилин.



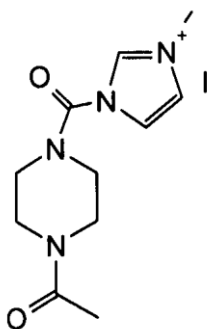
Проміжна сполука 4: трет-бутиловий ефір [(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-іл]карбамінової кислоти

До енергійно перемішаного розчину тетрагідро-2H-піран-4-карбонілхлориду (0,455 г, 3,06 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл) додавали одночасно порціями насич. NaHCO_3 (водн.) (10 мл) та розчин

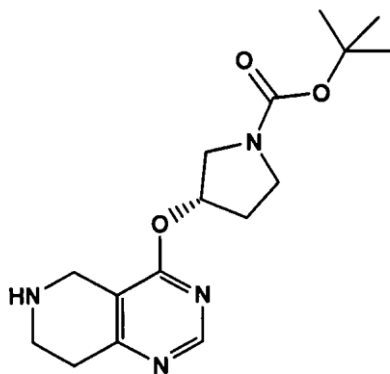
- трет-бутилового ефіру (S)-піролідин-3-іл]карбамінової кислоти (570 мг, 3,06 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману у результаті двофазну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз, концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією на силікагелі з $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, отримуючи трет-бутиловий ефір [(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-іл]карбамінової кислоти у вигляді безбарвної смоли (0,623 г, 68 % вихід) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=299,6$, $\text{Rt}^{(7)}=0,73$ хвилин.



- Проміжна сполука 5: (S)-3-амінопіролідин-1-іл-(тетрагідропіран-4-іл)метанон
- До трет-бутилового ефіру (S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-іл]карбамінової кислоти (проміжна сполука 4) (0,623 г, 2,09 ммоль) у CH_2Cl_2 (2,0 мл) додавали TFA (2,0 мл), та отриману у результаті суміш залишали при кімнатній температурі впродовж 8 годин. Упарювали у вакуумі та елюювали через isolate[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2M аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи [(S)-3-амінопіролідин-1-іл-(тетрагідропіран-4-іл)метанон у вигляді безбарвної твердої речовини (0,34 г, 82 % вихід) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=199,0$, $\text{Rt}^{(3)}=0,1$ хвил.



- Проміжна сполука 6: йодид 3-(4-ацетилпіперазин-1-карбоніл)-1-метил-3H-імідазол-3-ію
- 1-(Піперазин-1-іл)етанон (143 мг, 1,12 ммоль) та CDI (199 мг, 1,23 ммоль) кип'ятили із зворотним холодильником у THF (10 мл) у атмосфері аргону впродовж ночі. Охолоджували до кімнатної температури, розводили CH_2Cl_2 (20 мл) та водою (5 мл), та органічний шар фільтрували через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Розчиняли у ацетонітрилі (5 мл) у скляній пробірці та додавали метилйодид (0,279 мл, 4,46 ммоль). Пробірку закривали кришкою та витримували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Розчинник упарювали у вакуумі, та залишок розтирали з гептан/EtOAc, 10/1 (10 мл), отримуючи йодид 3-(4-ацетилпіперазин-1-карбоніл)-1-метил-3H-імідазол-3-ію у вигляді безбарвної смоли (400 мг), яку застосовували без додаткового очищення.

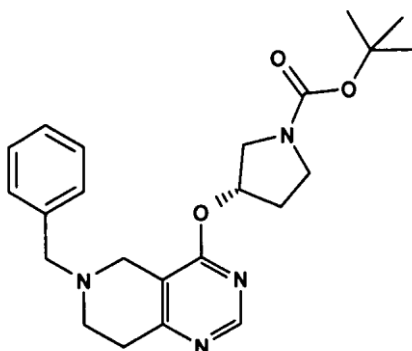


Проміжна сполука 7: трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти

5 Pd(OH)₂/C (1,2 г, 1,71 ммоль) продували аргоном, додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти (10,95 г, 26,7 ммоль), розчинений у метанолі (25 мл), з наступним додаванням формиату амонію (1,68 г, 26,7 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1 години, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂, потім TBME, потім TBME/MeOH 100/0-90/10, потім TBME/MeOH/NH₄OH 85/15/5) забезпечувало одержання трет-бутилового ефіру (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти (7,39 г, 87 % вихід) у вигляді липкого масла жовтого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄, 298K) δ ч/млн 1,46-1,46 (м, 9H) 2,10-2,30 (м, 2H) 2,78-2,83 (м, 2H) 3,11-3,14 (м, 2H) 3,41-3,60 (м, 3H) 3,65-3,72 (м, 1H) 3,78 (с, 2H) 5,68 (м, 1H) 8,52 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=321,2, Rt⁽²⁾=0,87 хвилин.

15 Альтернативне одержання проміжної сполуки 7:

20 Pd(OH)₂/C (1,54 г, 2,2 ммоль) продували азотом, додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти (8,5 г, 20,67 ммоль), розчинений у метанолі (50 мл), з наступним додаванням формиату триетиламонію (7,9 г, 53,7 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1 години, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту, та фільтрат розподіляли між 2-Ме-THF (50 мл) та водою (20 мл). Верхній органічний шар збирали, та нижню водну фазу повторно екстрагували 2-Ме-THF (10 мл). Всі органічні шари об'єднували та концентрували у вакуумі, отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти (6,2 г, 94 % вихід) у вигляді смоли жовтого кольору.



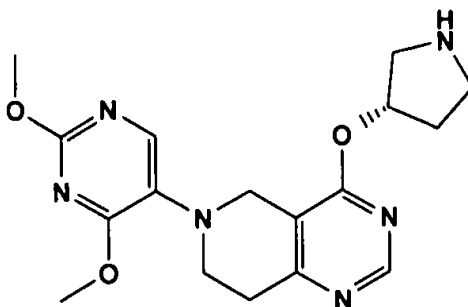
трет-Бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти

30 До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти (0,94 г, 5,01 ммоль) у THF (20 мл) додавали у атмосфері аргону NaH (0,23 г, 5,78 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 25 хвил., потім додавали 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (1 г, 3,85 ммоль), та перемішування продовжували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Суміш гасили H₂O, екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар фільтрували та упарювали досуха. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі

(гептан/етилацетат, 1/1) забезпечувало одержання трет-бутилового ефіру (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (1,35 г, 85 % вихід) у вигляді смоли жовтого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 298K) δ ч/млн 1,39 (с, 9H) 2,00-2,20 (м, 2H) 2,35-2,81 (м, 4H) 3,36-3,63 (м, 6H) 3,70 (уш.с, 2H) 5,50-5,59 (м, 1H) 7,25-7,37 (м, 5H) 8,56 (с, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=411,6$, $\text{Rt}^{(7)}=1,00$ хвил.

Альтернативне одержання трет-бутилового ефіру (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти

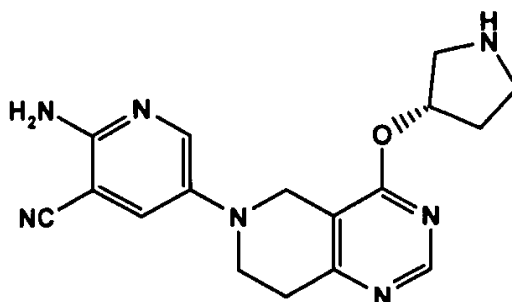
До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-гідроксипіролідін-1-карбонової кислоти (6,21 г, 33,16 ммоль) та 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (9 г, 34,65 ммоль) у 2-Me-THF (100 мл) додавали у атмосфері азоту трет-BuOK (8,17 г, 72,95 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 25 хвил. Суміш гасили H_2O . Органічний шар промивали сольовим розчином. Отриманий у результаті органічний розчин концентрували у вакуумі, отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (12,6 г, 89 % вихід) у вигляді смоли жовтого кольору.



Проміжна сполука 8: 6-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин

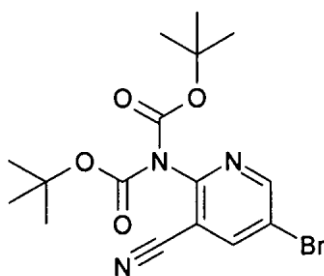
5-Бром-2,4-диметоксипіримідин (89 мг, 0,41 ммоль), X-Phos (46 мг, 0,09 ммоль), біс(добензиліденацетон)паладій(0) (29 мг, 0,03 ммоль), карбонат цезію (203 мг, 0,62 ммоль) змішували та продували 10 хвилин аргонном. До даної суміші додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (100 мг, 0,31 ммоль) у діоксані (4 мл), пробірку закривали кришкою, та реакційну суміш перемішували при 120 °C впродовж 4,5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту. Фільтрат розводили EtOAc (20 мл) та промивали насич. NaHCO_3 (водн.) (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Розчиняли у діоксані (4 мл) та додавали у скляну пробірку, що містить 5-бром-2,4-диметоксипіримідин (89 мг, 0,41 ммоль), X-Phos (46 мг, 0,09 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (29 мг, 0,03 ммоль), карбонат цезію (203 мг, 0,62 ммоль). Пробірку закривали кришкою, та реакційну суміш перемішували при 120 °C впродовж 4,5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту. Фільтрат розводили EtOAc (20 мл) та промивали насич. NaHCO_3 (водн.) (10 мл), потім сольовим розчином (10 мл), сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі, отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-(6-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти, яку застосовували без додаткового очищення.

трет-Бутиловий ефір (S)-3-(6-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти розчиняли у CH_2Cl_2 (2,0 мл) та додавали TFA (1 мл). Отриману у результаті суміш перемішували впродовж 30 хвил. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Очищення препаративною обернено-фазовою Gilson BPERX та наступна нейтралізація об'єднаних фракцій PL- HCO_3 картриджем та ліофілізація давали 6-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин у вигляді порошку жовтого кольору (11 мг, 10 % вихід за 2 стадії). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=359,1$, $\text{Rt}^{(2)}=0,79$ хвилин.



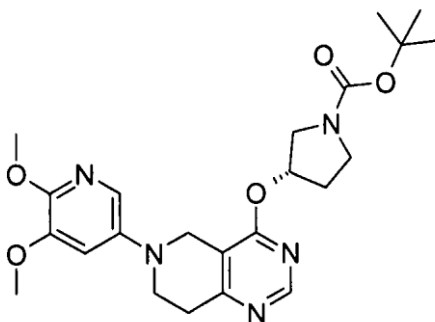
Проміжна сполука 9: 2-аміно-5-[4-((S)-піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідро-5Н-піридо[4,3-d]піримідин-6-іл]нікотинонітрил

5 трет-Бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (84 мг, 0,263 ммоль), 2-[5-бром-3-(ціано)-2-піридиніл]-, 1,3-біс(1,1-диметилетیلловий) ефір імідодикарбонової кислоти (115 мг, 0,289 ммоль), X-Phos (376 мг, 0,079 ммоль), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (24 мг, 0,026 ммоль), карбонат цезію (171 мг, 0,526 ммоль) змішували у скляній пробірці та продували 10 хвилин аргоном. До даної суміші додавали діоксан (4,0 мл), пробірку закривали кришкою, та реакційну суміш 10 перемішували при 120 °С впродовж 1,5 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту. Фільтрат розводили EtOAc (20 мл) та промивали насич. NaHCO₃(водн.) (10 мл) та сольовим розчином (10 мл), сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі, отримуючи (S)-трет-бутил 3-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ціано)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбоксилат, який 15 застосовували без додаткового очищення. (S)-трет-бутил 3-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(ціано)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбоксилат розчиняли у CH₂Cl₂ (2,0 мл) та додавали TFA (1 мл). Отриману у результаті суміш перемішували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Очищення препаративної обернено-фазової Gilson BEPX та наступна 20 нейтралізація об'єднаних фракцій PL-HCO₃ картриджем та ліофілізація давали 2-аміно-5-[4-((S)-піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідро-5Н-піридо[4,3-d]піримідин-6-іл]нікотинонітрил у вигляді порошку жовтого кольору (17 мг, 19 % вихід за 2 стадії). LCMS: [M+H]⁺=338,3, R_t⁽³⁾=1,16 хвил.



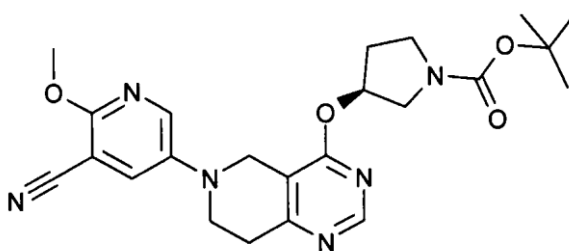
25 2-[5-Бром-3-(ціано)-2-піридиніл]-, 1,3-біс(1,1-диметилетилловий) ефір імідодикарбонової кислоти

До 2-аміно-5-бромнікотинонітрилу (0,785 г, 3,96 ммоль), триетиламіну (0,553 мл, 3,96 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (20 мг, 0,164 ммоль) у CH₂Cl₂ (25 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (2,16 г, 9,91 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Упарювали досуха у вакуумі та розтирали у гептані (25 мл) впродовж 72 годин. Отриманий у результаті осад фільтрували та промивали гептаном (10 мл), отримуючи 2-[5-бром-3-(ціано)-2-піридиніл]-, 1,3-біс(1,1-диметилетилловий) ефір імідодикарбонової кислоти у вигляді твердого залишку бежевого кольору (1,1 г, 70 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 298K) 1,51 (с, 18H) 8,16 (д, 1H) 8,77 (д, 1H). LCMS: [M+H]⁺=398/400,1, R_t⁽⁴⁾=1,43 хвил.



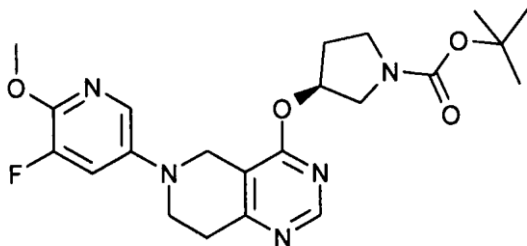
Проміжна сполука 10: трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти

У скляну пробірку додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (1,00 г, 3,12 ммоль), 5-бром-2,3-диметоксипіридин (0,82 г, 3,75 ммоль), трет-бутоксид натрію (0,46 г, 4,68 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,11 г, 0,13 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл (0,06 г, 0,18 ммоль) та безводний толуол (10 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 18 годин при 80 °С. Охолоджували та фільтрували через шар целіту. Фільтрат розводили EtOAc (50 мл) та промивали сольовим розчином (20 мл). Органічний шар відділяли, сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з EtOAc/MeOH, 98/2-92/18, отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбонову кислоту у вигляді піни блідо-жовтого кольору (1,05 г, 74 % вихід). LCMS: [M+H]⁺=458,1, Rt⁽⁴⁾=1,02 хвил.



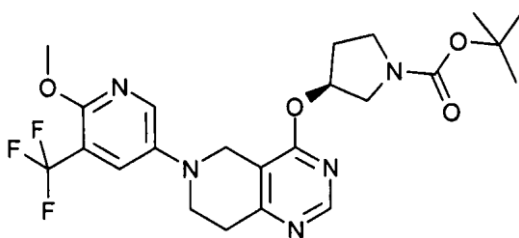
Проміжна сполука 11: трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти

У скляну пробірку додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (630 мг, 1,97 ммоль), 5-бром-2-метоксинікотинітрил (419 мг, 1,97 ммоль), карбонат цезію (1281,0 мг, 3,93 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (180 мг, 0,20 ммоль), X-Phos (319 мг, 0,67 ммоль) та безводний діоксан (10,0 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 1 години при 110 °С, та потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розводили CH₂Cl₂ (100 мл) та водою (30 мл) та фільтрували через шар целіту. Органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Очищали флеш-хроматографією на силікагелі з гептан/EtOAc, 80/20-0/100, отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді смоли коричневого кольору (350 мг, 39 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=453,6, Rt⁽⁷⁾=1,29 хвил.



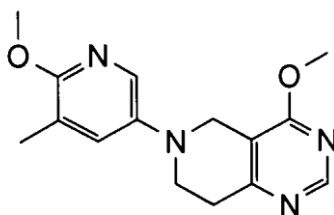
Проміжна сполука 12: трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонової кислоти

У скляну пробірку додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (150 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-3-фтор-2-метоксипіридин (96 мг, 0,47 ммоль), карбонат цезію (305 мг, 0,94 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (43 мг, 0,05 ммоль), X-Phos (76 мг, 0,16 ммоль) та безводний діоксан (2,0 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 1,5 годин при 110 °C, та потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розводили CH₂Cl₂ (25 мл), фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Очищали обернено-фазовою Gilson ВЕРХ (спосіб А), отримуючи трифторацетат трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонової кислоти у вигляді смоли коричневого кольору (45 мг, 17 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=446,4, Rt⁽⁴⁾=1,41 хвил.



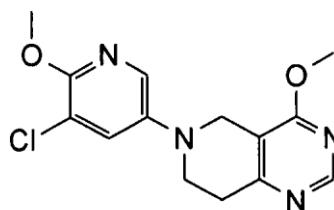
Проміжна сполука 13: трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонової кислоти

У скляну пробірку додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (150 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-(трифторметил)піридин (проміжна сполука 1) (120 мг, 0,47 ммоль), карбонат цезію (305 мг, 0,94 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (43 мг, 0,05 ммоль), X-Phos (76 мг, 0,16 ммоль) та безводний діоксан (2,0 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 1 години при 110 °C, та потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розводили CH₂Cl₂ (10 мл) та водою (2 мл), фільтрували через шар целіту. Органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Очищали обернено-фазовою Gilson ВЕРХ (спосіб А), отримуючи трифторацетат трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонової кислоти у вигляді смоли коричневого кольору (90 мг, 32 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=496,5, Rt⁽⁷⁾=1,43 хвил.



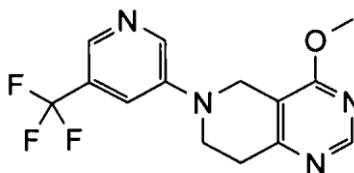
Проміжна сполука 14: 4-метокси-6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин

У скляну пробірку додавали 4-метокси-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (WO 2008/130481, стор. 47) (0,570 г, 3,45 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-метилпіридин (0,697 г, 3,45 ммоль), карбонат цезію (2,25 г, 6,90 ммоль), тріс(добензиліденацетон)-дипаладій(0) (0,316 г, 0,345 ммоль), X-Phos (0,493 г, 1,04 ммоль) та безводний діоксан (5 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 1 години 45 хвилин при 110 °С, потім охолоджували до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Очищали флеш-хроматографією на силікагелі гептан/EtOAc, 100/0-0/100, потім EtOAc/MeOH, 90/10, отримуючи 4-метокси-6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин у вигляді смоли коричневого кольору (0,36 г, 36 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=287,0, Rt⁽⁷⁾=0,80 хвил.



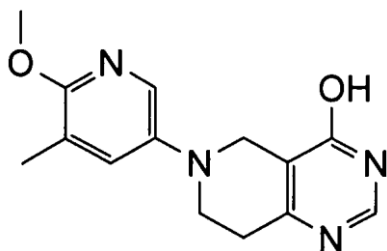
Проміжна сполука 15: 6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метокси-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин

У скляну пробірку додавали 4-метокси-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (WO 2008/130481, стор. 47) (0,273 г, 1,65 ммоль), 5-бром-3-хлор-2-метоксипіридин (0,368 г, 1,65 ммоль), трет-бутоксид натрію (318 мг, 3,31 ммоль), діацетоксипаладій (0,037 г, 0,17 ммоль), X-Phos (0,079 г, 0,17 ммоль) та безводний толуол/трет-бутанол, 5/1 (6 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 2 годин при 110 °С, потім охолоджували до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 днів. Розводили CH₂Cl₂ (10 мл) та водою (2 мл), фільтрували через шар целіту. Органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Очищали флеш-хроматографією на силікагелі гептан/EtOAc 100/0-0/100, отримуючи 6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метокси-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин у вигляді твердого залишку жовтого кольору (95 мг, 19 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=307,0/308,9, Rt⁽³⁾=1,62 хвил.



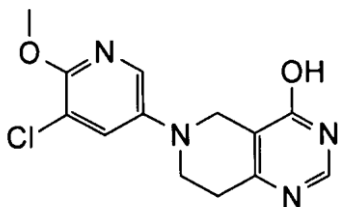
Проміжна сполука 16: 4-метокси-6-(5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин

У скляну пробірку додавали 4-метокси-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (0,273 г, 1,65 ммоль), 3-бром-5-(трифторметил)піридин (0,373 г, 1,65 ммоль), карбонат цезію (1,08 г, 3,31 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,076 г, 0,083 ммоль), X-Phos (0,079 г, 0,165 ммоль) та безводний діоксан (5 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 1,5 годин при 110 °С. Фільтрували через шар целіту, концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією на силікагелі гептан/EtOAc, 100/0-0/100, отримуючи 4-метокси-6-(5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин у вигляді смоли помаранчевого кольору (195 мг, 34 % вихід) ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 298K) 2,95 (т, 2H) 3,77 (т, 2H) 4,02 (с, 3H) 4,37 (с, 2H) 7,67-7,71 (м, 1H) 8,30-8,34 (м, 1H) 8,63 (с, 1H) 8,67-8,71 (1H, м). LCMS: [M+H]⁺=311,2, Rt⁽⁴⁾=0,94 хвил.



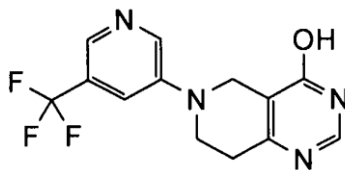
Проміжна сполука 17: 6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ол

До 4-метокси-6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (проміжна сполука 14) (360 мг, 1,26 ммоль) у MeOH (2,0 мл) у скляній пробірці додавали 2M NaOH(водн.) (2,0 мл). Пробірку закривали кришкою та нагрівали при 90 °С впродовж 24 годин. Підкисляли льодяною АсОН до рН 6, упарювали у вакуумі, та залишок екстрагували CH₂Cl₂ (2×30 мл). Для кожної екстракції CH₂Cl₂ шар декантували з твердого залишку. CH₂Cl₂ шари змішували та елюювали через isolute[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2M аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ол у вигляді смоли коричневого кольору (260 мг, 76 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=273,1, Rt⁽³⁾=1,33 хвил.



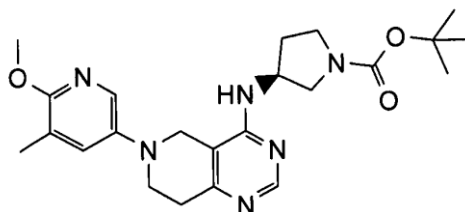
Проміжна сполука 18: 6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ол

До 6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метокси-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (проміжна сполука 15) (95 мг, 0,31 ммоль) у MeOH (5,0 мл) у скляній пробірці додавали 2M NaOH(водн.) (3,0 мл). Пробірку закривали кришкою та нагрівали при 90 °С впродовж 24 годин. Підкисляли льодяною АсОН до рН 6, упарювали у вакуумі, та залишок екстрагували CH₂Cl₂ (1×50 мл при перемішуванні). Для кожної екстракції CH₂Cl₂ шар декантували з твердого залишку. CH₂Cl₂ шари змішували. Потім твердий залишок промивали водою (10 мл) та фільтрували. Даний відфільтрований залишок змішували з CH₂Cl₂ шарами та упарювали у вакуумі, отримуючи 6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ол у вигляді твердого залишку жовтого кольору (90 мг, 107 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=293,0/294,8, Rt⁽³⁾=1,38 хвил.



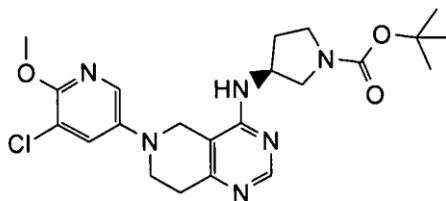
Проміжна сполука 19: 6-(5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ол

До 4-метокси-6-(5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (проміжна сполука 16) (190 мг, 0,612 ммоль) у MeOH (2,0 мл) у скляній пробірці додавали 2М NaOH (водн.) (2,0 мл). Пробірку закривали кришкою та нагрівали при 90 °С впродовж 24 годин. Підкисляли льодяною АсОН до рН 6, упарювали у вакуумі, та залишок екстрагували CH₂Cl₂ (2×30 мл з обробкою ультразвуком). Для кожної екстракції CH₂Cl₂ шар декантували з твердого залишку. CH₂Cl₂ шари змішували та елюювали через isolute® SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2М аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи 6-(5-(трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ол у вигляді твердого залишку жовтого кольору (167 мг) LCMS: [M+H]⁺=297,2, Rt⁽⁴⁾=0,69 хвил.



Проміжна сполука 20: трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-карбонової кислоти

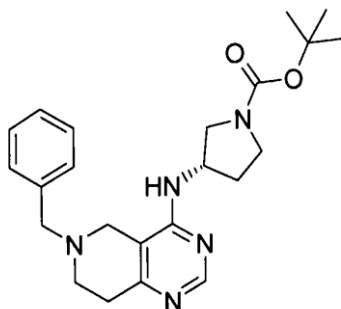
До 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-олу (проміжна сполука 17) (178 мг, 0,654 ммоль) у ацетонітрилі (2,0 мл) додавали BOP (376 мг, 0,854 ммоль) та DBU (0,197 мл, 1,31 ммоль). Отриманий у результаті розчин витримували при кімнатній температурі впродовж 2 хвилин, потім додавали (S)-трет-бутил 3-амінопіролідин-1-карбоксилат (365 мг, 1,96 ммоль) у ацетонітрилі (2,0 мл), та нагрівали суміш при 75°C впродовж 72 годин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі та очищали обернено-фазовою Gilson BEXP (спосіб А), отримуючи трифторацетат трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-карбонової кислоти (60 мг, 17 % вихід) у вигляді смоли коричневого кольору. LCMS: [M+H]⁺=441,2, Rt⁽³⁾=1,50 хвил.



Проміжна сполука 21: трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-карбонової кислоти

До 6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-олу (проміжна сполука 18) (90 мг, 0,31 ммоль) у ацетонітрилі (3,0 мл) додавали BOP (177 мг, 0,40 ммоль) та DBU (0,15 мл, 0,99 ммоль). Отриманий у результаті розчин витримували при кімнатній температурі впродовж 2 хвилин, потім додавали (S)-трет-бутил 3-амінопіролідин-1-карбоксилат (0,17, 0,93 ммоль) та нагрівали суміш при 70°C впродовж 96 годин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі та очищали обернено-фазовою Gilson BEXP (спосіб А), отримуючи трифторацетат трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-

d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-карбонової кислоти (50 мг, 35 % вихід) у вигляді смоли коричневого кольору. LCMS: $[M+H]^+=461,1/463,0$, $R_t^{(4)}=0,93$ хвил.

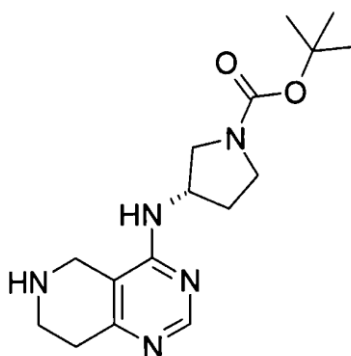


Проміжна сполука 22: трет-бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбонової кислоти

6-Бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (5,0 г, 19,06 ммоль), (S)-трет-бутил 3-амінопіролідин-1-карбоксилат (4,11 г, 20,96 г) та триетиламін (3,98 мл, 28,6 ммоль) нагрівали у герметично закритій пробірці при 120°C впродовж 42 годин. Суміш охолоджували, розводили трет-бутилметиловим ефіром (100 мл), та отриману у результаті суспензію перемішували впродовж 10 хвил. Суміш розводили водою (50 мл), та органічний шар відділяли. Органічний шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) та упарювали у вакуумі, отримуючи смолу коричневого кольору. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі EtOAc/MeOH, 98/2-82/18, отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбонової кислоти у вигляді піни блідо-жовтого кольору (7,36 г, 93 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298K): δ ч/млн 1,48 (с, 9H) 2,10-2,31 (м, 2H) 2,80-2,96 (м, 4H) 3,15-3,87 (м, 8H) 4,44-4,77 (м, 1H) 5,62-5,73 (м, 1H) 7,29-7,45 (м, 5H) 8,50 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+=410,0$, $R_t^{(6)}=1,39$ хвил.

Альтернативне одержання проміжної сполуки 22:

(S)-трет-Бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилат (50 г, 192,5 ммоль) додавали до 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (39,440 г, 211,8 ммоль) у NMP (200 мл) розчині, з наступним додаванням K_2CO_3 (39,9 г, 288,8 ммоль). Суміш нагрівали при 120°C впродовж 20 годин. Суміш охолоджували, розподіляли між водою (300 мл) та етилацетатом (500 мл). Нижню водну фазу відкидали, та верхній органічний шар промивали сольовим розчином (150 мл) та концентрували у вакуумі, отримуючи неочищений трет-бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбонової кислоти у вигляді піни блідо-жовтого кольору (76,44 г, 97 % вихід).



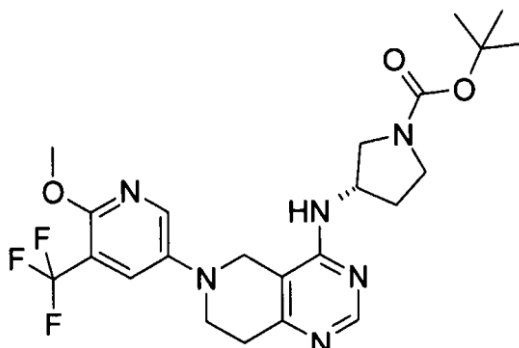
Проміжна сполука 23: трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбонової кислоти

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 22) (30,1 г, 73,5 ммоль) у MeOH (100 мл) додавали 20 % гідроксид паладію на вугіллі (3,3 г), потім форміат амонію (4,63 г, 73,5 ммоль), та суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1 години. Додавали форміат амонію (0,38 г, 6,02 ммоль) та продовжували кип'ятіння із зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували та фільтрували через шар целіту, промиваючи MeOH (50 мл), потім CH_2Cl_2 (50 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі, отримуючи масло коричневого

кольору. Розчиняли у CH_2Cl_2 (100 мл), додавали твердий NaHCO_3 (10 г) та фільтрували через шар целіту. Фільтрат упарювали у вакуумі, отримуючи масло коричневого кольору. Розчиняли у EtOAc (50 мл) та осаджувався твердий залишок, який фільтрували, отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді твердого залишку бежевого кольору (15,55 г, 66 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 298K): δ ч/млн 1,40 (с, 9H) 1,81-1,98 (м, 1H) 2,05-2,17 (м, 1H) 2,92 (т, 2H) 3,10-3,46 (м, 5H) 3,49-3,63 (м, 3H) 4,47-4,63 (м, 1H) 6,46 (д, 1H, N-H) 8,25 (с, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=320,0$, $\text{Rt}^{(6)}=1,29$ хвил.

Альтернативне одержання проміжної сполуки 23:

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (6,60 г, 5,3 ммоль) продували азотом, додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 22), розчинений у метанолі (164 мл), з наступним додаванням формиату триетиламонію (28,4 г, 188,0 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1 години, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту, та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок перекристалізовували з метил трет-бутилового ефіру (200 мл) та гептану (50 мл), отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді твердого залишку бежевого кольору (25,7 г, 85 % вихід).



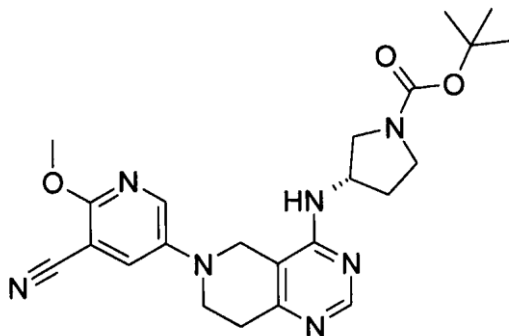
Проміжна сполука 24: трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-карбонової кислоти

У скляну пробірку додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 23) (3,5 г, 10,96 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-(трифторметил)піридин (проміжна сполука 1) (3,09 г, 12,05 ммоль), трет-бутоксид натрію (1,58 г, 16,44 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,502 г, 0,548 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл (0,225 г, 0,657 ммоль) та безводний трет-бутанол (6 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 5 годин при 100 °C. Охолоджували та розподіляли між EtOAc (100 мл) та водою (20 мл), та фільтрували двофазну суміш через шар целіту. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Очищали колонковою флеш-хроматографією через Biotage[®] аміносилікагель, елюючи гептан/ EtOAc , 100/0-0/100, потім EtOAc/MeOH (90/10), отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді піни жовтого кольору (4,00 г, 74 % вихід). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=495,2$, $\text{Rt}^{(3)}=1,59$ хвил.

Альтернативне одержання проміжної сполуки 24:

У скляну колбу додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 23) (6,331 г, 15,86 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-(трифторметил)піридин (проміжна сполука 1) (4,465 г, 17,442 ммоль), трет-бутоксид натрію (2,29 г, 23,78 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,726 г, 0,793 ммоль), ди-трет-бутил(2'-метилбіфеніл-2-іл)фосфін (0,297 г, 0,951 ммоль) та безводний трет-бутанол (30 мл). Колбу продували потоком азоту впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш кип'ятили із зворотним холодильником при перемішуванні впродовж 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між EtOAc (100 мл) та водою (20 мл). Двофазну суміш фільтрували через шар целіту. Органічний шар відділяли та концентрували у вакуумі, отримуючи неочищений трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-

трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді піни жовтого кольору (7,46 г, 95 % вихід).

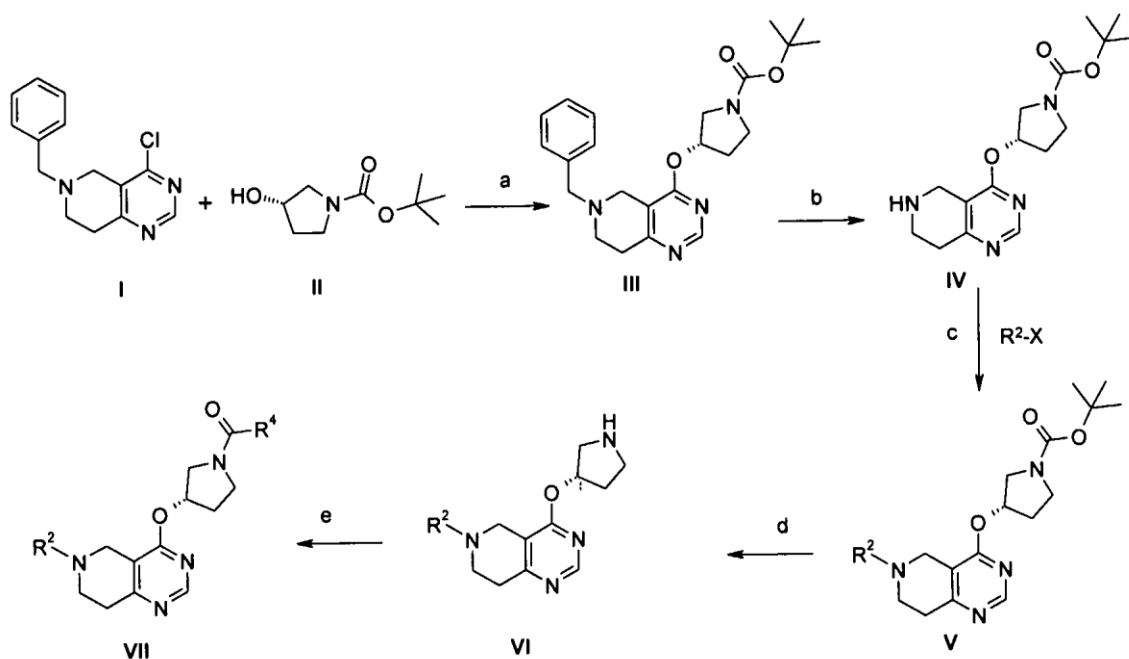


Проміжна сполука 25: трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-карбонової кислоти

У скляну пробірку додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 23) (566 мг, 1,77 ммоль), 5-бром-2-метоксинікотинонітрил (453 мг, 2,13 ммоль), карбонат цезію (1155 мг, 3,54 ммоль), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (162 мг, 0,18 ммоль), X-Phos (287 мг, 0,60 ммоль) та безводний трет-бутанол (5 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 18 годин при 110 °С. Охолоджували та розподіляли між CH₂Cl₂ (20 мл) та водою (10 мл), та фільтрували двофазну суміш через шар целіту. Органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі гептан/EtOAc, 100/0-0/100, потім EtOAc/MeOH (90/10), отримуючи трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді смоли коричневого кольору (234 мг, 29 % вихід). LCMS: [M+H]⁺=452,1, Rt⁽⁴⁾=0,90 хвил.

Приклади одержання

Схема 1



а) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти III спочатку одержували реакцією 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину з трет-бутиловим ефіром (S)-3-гідроксипіролідін-1-

карбонової кислоти у присутності підходящої основи, такої як гідрид натрію (NaH), та полярного органічного розчиннику, такого як THF або діоксан, у атмосфері інертного газу при кімнатній температурі. b) N-дебензилювання проводять за стандартних умов гідрування з переносом водню, застосовуючи допустимі паладієві каталізатори, переважно гідроксид паладію на вугіллі, Pd(OH)₂/C, та допустиму форміатну сіль, переважно форміат амонію, та органічний розчинник, такий як переважно метанол. Реакцію переважно здійснюють в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником. c) Реакцію крос-сполучення по Бухвальду-Хартвігу між трет-бутиловим ефіром (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбоною кислотою IV та арилбромідом загальної формули R²-X, де X=бром або йод, проводять за стандартних умов реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи такий ліганд як X-Phos або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл з паладієвим каталізатором, таким як Pd₂(dba)₃ або Pd₂(dba)₃·CHCl₃ або Pd(OAc)₂, переважно Pd₂(dba)₃ з X-Phos, основа, така як переважно Cs₂CO₃ або переважно трет-BuONa, та органічний розчинник, такий як переважно діоксан або переважно THF. Реакцію переважно перемішують при температурі приблизно 80-120 °C, переважно 120 °C. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. d) N-BOC деблокування проводять за стандартних умов BOC деблокування, застосовуючи допустиму кислоту, переважно трифтороцтову кислоту або HCl та підходящий органічний розчинник, такий як CH₂Cl₂ або дітиловий ефір. Реакцію переважно проводять при кімнатній температурі. e) Реакція сполук загальної формули VI з хлорангідридом кислоти формули R⁴C(O)Cl або карбоною кислотою формули R⁴C(O)OH. Спеціалісту у даній галузі техніки ясно, що існує багато відомих способів одержання амідів. Наприклад, див. Mantalbeti, C.A.G.N та Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp 10827-10852, та посилання, приведені у ній. Таким чином, мається на увазі, що приклади, що відносяться до даного винаходу, не є вичерпними, але просто ілюстративними.

Застосовували наступні загальні способи i-v.

i. До енергійно перемішуваного розчину хлорангідриду кислоти (1,3 екв.) у CH₂Cl₂ додавали одночасно порціями надлишок насич. NaHCO₃ (водн.) та розчин аміну загальної формули VI (1,0 екв.) у CH₂Cl₂ при кімнатній температурі. Отриману у результаті двофазну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO₄), концентрували у вакуумі та очищали або обернено-фазовою хроматографією, хроматографією з нормальною фазою або кристалізацією.

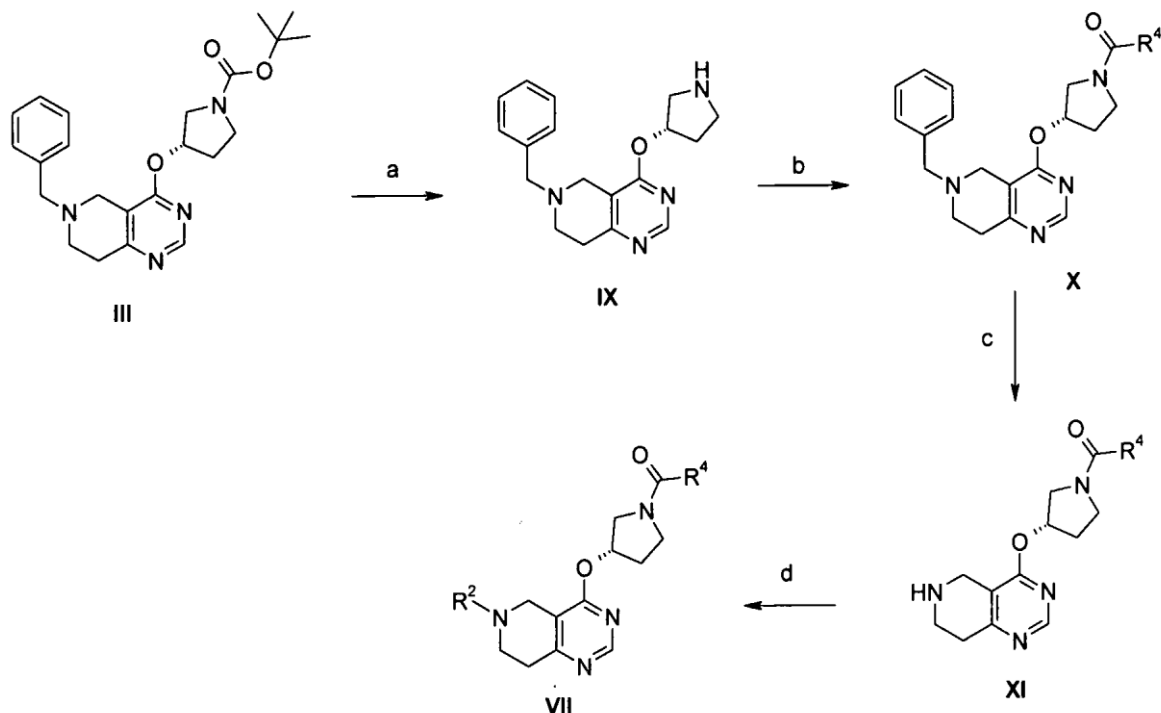
ii. До аміну загальної формули VI (1,0 екв.) у CH₂Cl₂ додавали хлорангідрид кислоти (1,1 екв.) та триетиламін (3,0 екв.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та далі розподіляли між водою та підходящим органічним розчинником та очищали або обернено-фазовою хроматографією, хроматографією з нормальною фазою або кристалізацією.

iii. До карбонової кислоти (1,0 екв.) та HBTU (1,2 екв.) у DMF додавали триетиламін (4,0 екв.). Суміш перемішували впродовж 20 хвилин, та потім додавали амін загальної формули VI (1,0 екв.) у DMF. Суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі та далі розподіляли між водою та підходящим органічним розчинником. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO₄), концентрували у вакуумі та очищали або обернено-фазовою хроматографією, хроматографією з нормальною фазою або кристалізацією.

iv. До карбонової кислоти (1,0 екв.) та аміну загальної формули VI (1,0 екв.) у DMF додавали DCC (1,2 екв.) у DMF. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин та концентрували у вакуумі та очищали або обернено-фазовою хроматографією, хроматографією з нормальною фазою або кристалізацією.

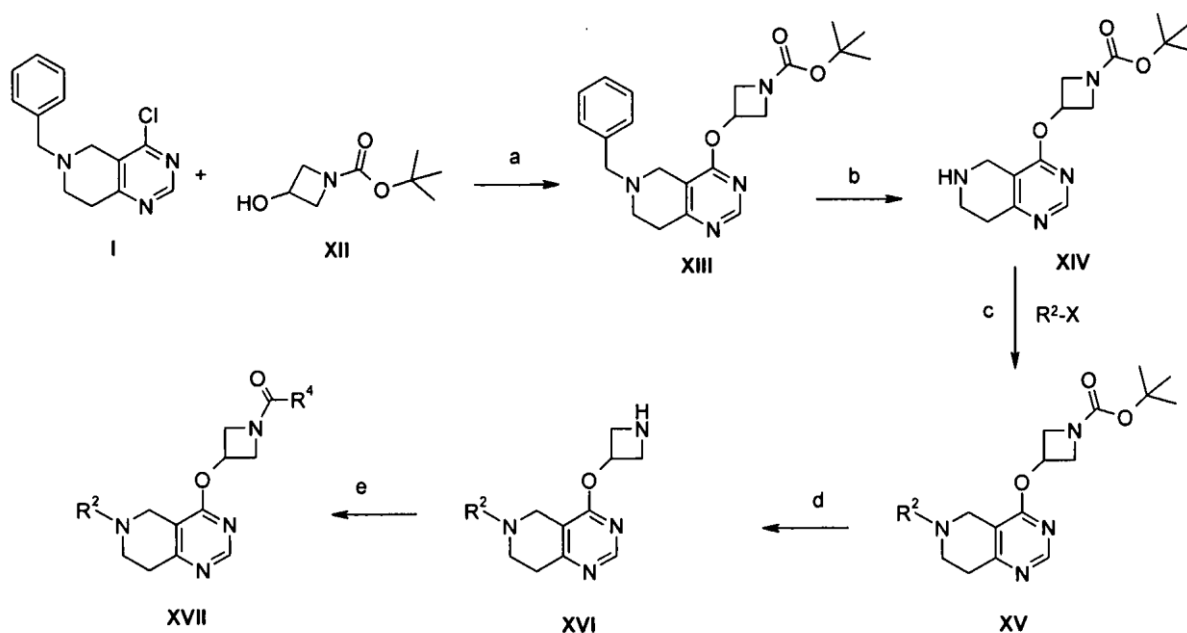
v. До карбонової кислоти (1,1 екв.) та аміну загальної формули VI (1,0 екв.) у CH₂Cl₂ додавали бензтриазол-1-ол (1,1 екв.) та EDC (1,6 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин та далі розподіляли між водою та підходящим органічним розчинником. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO₄), концентрували у вакуумі та очищали або обернено-фазовою хроматографією, хроматографією з нормальною фазою або кристалізацією.

Схема 2



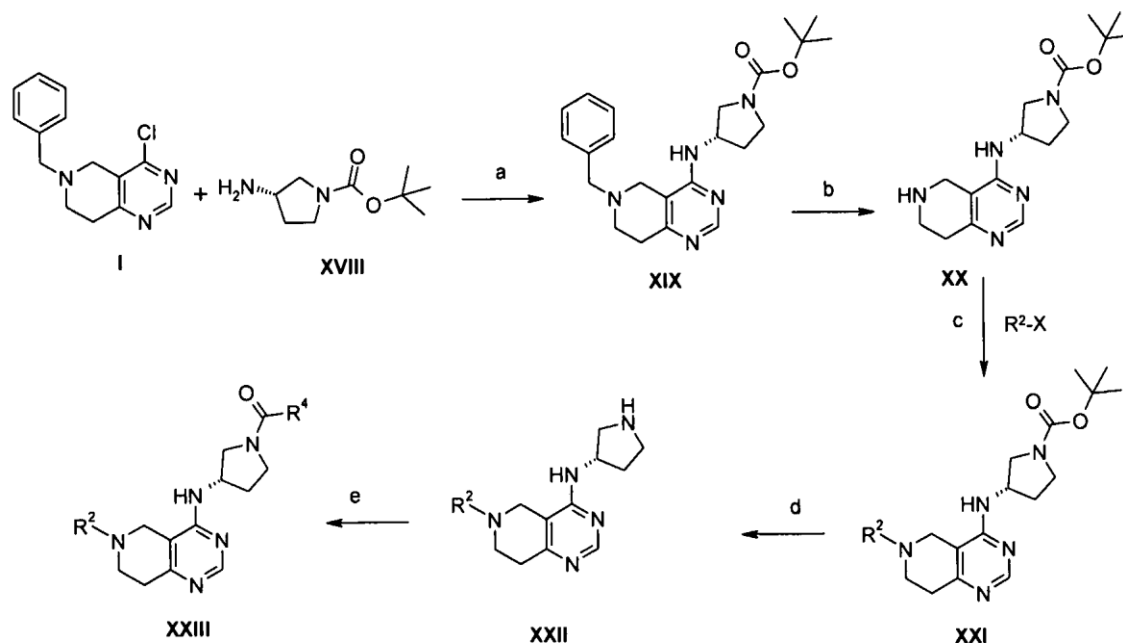
а) N-BOC деблокування проводять за стандартних умов BOC деблокування, застосовуючи допустиму кислоту, переважно трифтороцтову кислоту, та органічний розчинник, переважно CH_2Cl_2 . Реакцію переважно проводять при кімнатній температурі. б) Реакція сполуки загальної формули IX з хлорангідридом кислоти формули $R^4C(O)Cl$ або карбоною кислотою формули $R^4C(O)OH$, застосовуючи загальні способи i-v, як описано на схемі 1, стадія е. Спеціалісту у даній галузі техніки зрозуміло, що існує велика кількість відомих способів одержання амідів. Наприклад, дивись Mantalbeti, C.A.G.N та Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp 10827-10852 та посилання, приведені у ній. Таким чином, мається на увазі, що приклади, що відносяться до даного винаходу, не є вичерпними, а просто ілюстративними. с) Видалення бензильної захисної групи проводять, застосовуючи стандартну методологію, як описано у "Protecting groups in Organic Synthesis" T.W. Greene та P. Wutz, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons. Стандартні умови включають 1,0 екв. сполуки загальної формули X (8,0 екв. форміату амонію та 20 % (мас./мас.) гідроксиду паладію $Pd(OH)_2/C$ (каталізатор), що нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником у метанолі. d) Реакцію крос-сполучення по Бухвальду-Хартвігу між сполукою загальної формули XI та сполуками загальної формули R^2-X , де X=бром або йод, проводять за стандартних умов реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи такий ліганд, як X-Phos або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл, з паладієвим каталізатором, таким як $Pd_2(dba)_3$ або $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ або $Pd(OAc)_2$, переважно $Pd_2(dba)_3$ з X-Phos, основу, таку як переважно Cs_2CO_3 або переважно трет-BuONa, та органічний розчинник, такий як переважно діоксан або переважно THF. Реакцію переважно перемішують при температурі приблизно 80-150 °C, переважно 120 °C. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон.

Схема 3



Сполуки загальної формули XVII можна отримати аналогічним способом, як описано для стадій а-е на схемі 1, виходячи з 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (I) та трет-бутил 3-гідроксiazетидин-1-карбоксилату (XII).

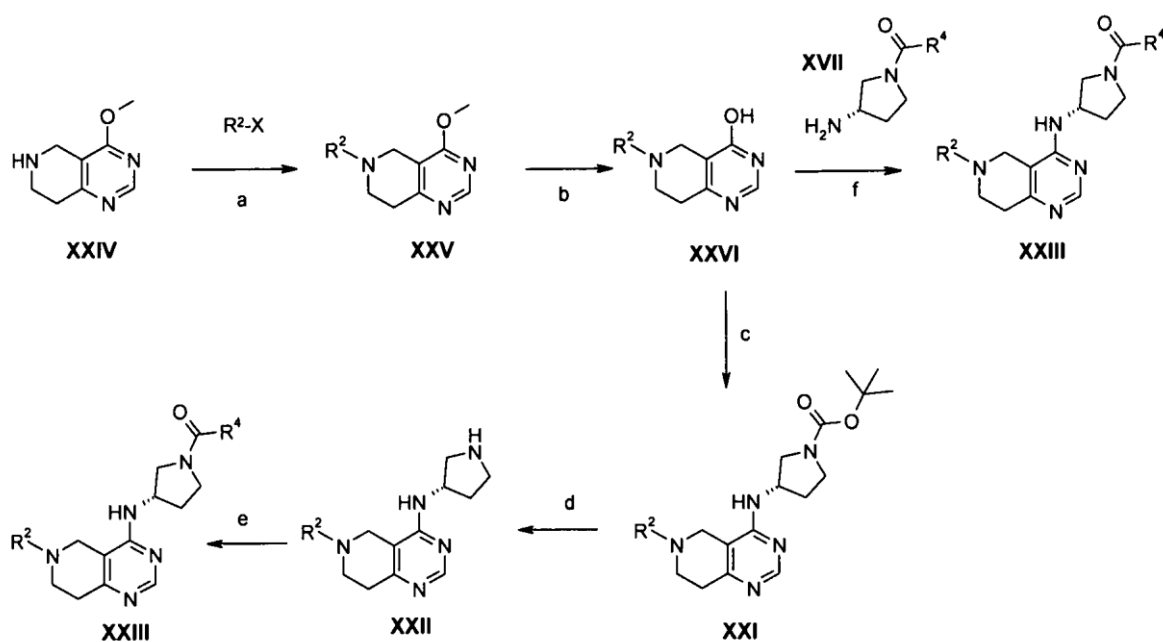
Схема 4



а) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти XIX спочатку одержували реакцією 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину з трет-бутиловим ефіром (S)-3-амінопіролідин-1-карбонової кислоти у присутності підходящої основи, такої як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін, при підвищеній температурі (наприклад, 120°C) впродовж 24-48 годин. Стандартні умови включають 1,0 екв. 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину, 1,0 екв. трет-бутилового ефіру (S)-3-амінопіролідин-1-карбонової кислоти та 1,5 екв. триетиламіну при 120°C впродовж 48 годин. б) Видалення бензильної захисної групи проводять, застосовуючи стандартну методологію, як описано у "Protecting groups in Organic Synthesis"

T.W. Greene and P. Wutz, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons. Стандартні умови включають 1,0 екв. трет-бутилового ефіру (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти XIX, 1,1-8,0 екв. формиату амонію та 20 % (w/w) гідроксиду паладію Pd(OH)₂/C (каталізатор), що нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником у метанолі. с) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти XX реагує з галогенідом R²-X (де R² визначений вище, та X представляє собою галоген та переважно бром або йод), у присутності підходящої основи, такої як трет-бутоксид натрію або карбонат цезію, та підходящої каталітичної системи, такої як Pd₂(dba)₃ з 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфенілом або Pd₂(dba)₃ з X-Phos, у підходящому розчиннику, такому як безводний трет-бутанол або безводний діоксан, при нагріванні при підвищеній температурі (наприклад, 100°C). Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. Стандартні умови включають 1 екв. трет-бутилового ефіру (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбонової кислоти XX, 1-1,5 екв. R²-X, 1,5-2,0 екв. трет-бутоксиду натрію, 5-10 мольних % Pd₂(dba)₃ та 5-10 мольних % 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфенілу у безводному трет-бутанолі при 100°C впродовж 5-24 годин у атмосфері аргону. d) N-Вос деблокування проводять за стандартних умов Вос деблокування підходящою кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у підходящому розчиннику, такому як CH₂Cl₂, при кімнатній температурі. Стандартні умови включають 1 екв. сполуки загальної формули XII у надлишку трифтороцтової кислоти у CH₂Cl₂ при кімнатній температурі впродовж 1-3 годин. е) Реакція сполук загальної формули XXII з хлорангідридом кислоти формули R⁴C(O)Cl або карбоною кислотою формули R⁴C(O)OH, застосовуючи стандартні способи i-v, як описано на схемі 1, стадія е. Спеціалісту у даній галузі техніки ясно, що існує велика кількість відомих способів одержання амідів. Наприклад, див. Mantalbeti, C.A.G.N та Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp 10827-10852, та посилання, приведені у ній. Таким чином, мається на увазі, що приклади, що відносяться до даного винаходу, не є вичерпними, а просто ілюстративними.

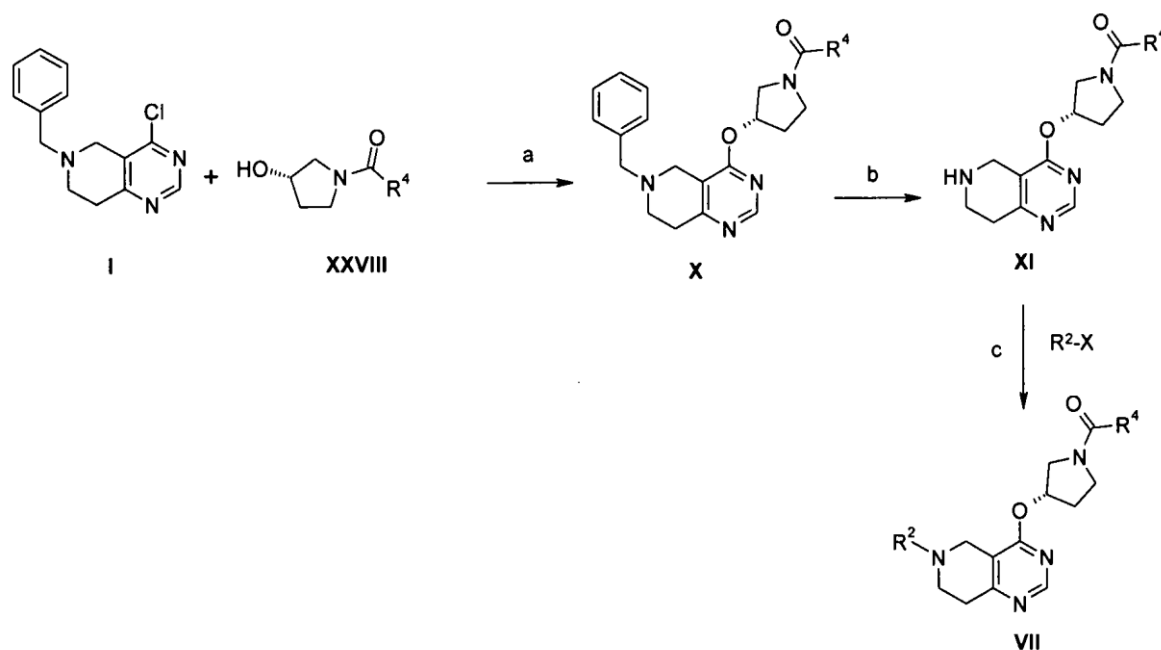
Схема 5



а) 4-Метокси-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (WO 2008/130481, р 47) реагує з галогенідом R²-X (де R² визначений вище, та X представляє собою галоген та переважно бром або йод), у присутності підходящої основи, такої як карбонат цезію або трет-бутоксид натрію, та підходящої каталітичної системи, такої як Pd₂(dba)₃ з X-Phos або Pd(OAc)₂ з X-Phos, у підходящому розчиннику, такому як діоксан або THF, що нагрівають при підвищеній температурі (наприклад, 110°C). Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. Стандартні умови включають 1 екв. 4-метокси-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину, 1-1,5 екв. R²-X, 1,5-2,0 екв. карбонату цезію, 5-10 мольних % Pd₂(dba)₃ та 5-10 мольних % X-Phos у діоксані при 110°C впродовж 5-24 годин у атмосфері аргону. b) Сполуки

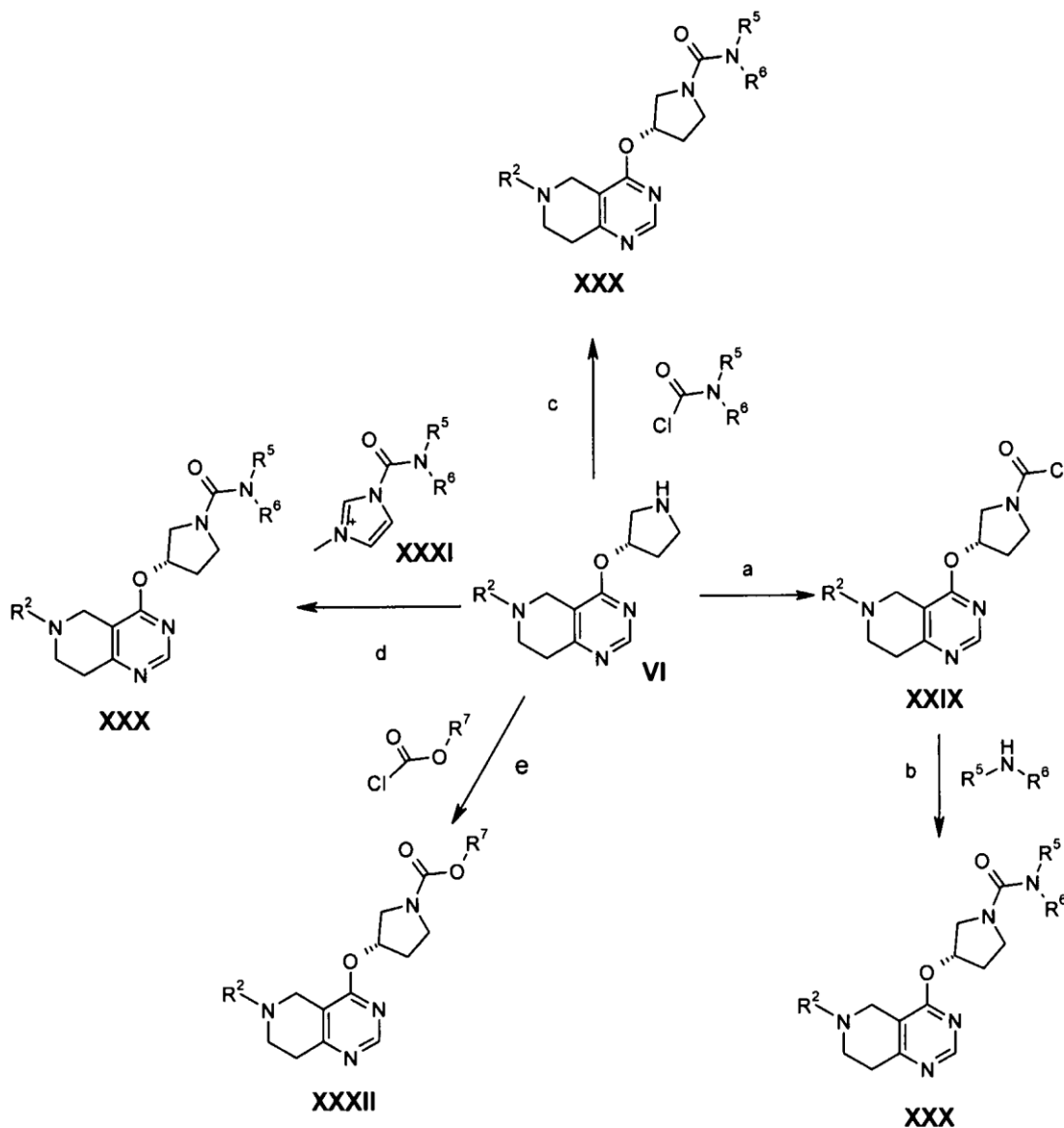
загальної формули XXV реагують з водним гідроксидом натрію у підходящому розчиннику, такому як метанол або діоксан, при підвищеній температурі (наприклад, 100°C) впродовж 18-24 годин. Стандартні умови включають 1 екв. сполук загальної формули XXV у надлишку 2н гідроксиду натрію (водн.) у метанолі при 100°C впродовж 18 годин. с) Сполуки загальної формули XXI можна отримати, застосовуючи основу, що сприяє реакції конденсації у присутності фосфонію, шляхом чого сполуки загальної формули XXVI у підходящому розчиннику, такому як ацетонітрил, реагують з фосфонієвою сіллю, такою як гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію (BOP), у присутності основи, такої як 1,8-діаза-7-біцикло[5.4.0]ундецен (DBU), з наступним додаванням (S)-трет-бутил 3-амінопіролідін-1-карбоксилату. Реакційну суміш переважно перемішують при температурі 20°C-90°C впродовж 18-72 годин. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, наприклад, азоту або аргону. Стандартні умови включають 1 еквівалент сполук загальної формули XXVI, 1,0-1,5 екв. BOP, 2,0-4,0 екв. DBU та 2,0-3,0 екв. (S)-трет-бутил 3-амінопіролідін-1-карбоксилату у ацетонітрилі при 65°C впродовж 72 годин у атмосфері аргону. Стадії d) та e) можна здійснювати аналогічним способом, описаним для стадій d) та e) на схемі 1. Стадію f) можна здійснювати, застосовуючи основу, що сприяє реакції конденсації у присутності фосфонію, аналогічним способом як на стадії с) у схемі 5. Стандартні умови включають 1 екв. сполук загальної формули XXVI, 1,0-1,5 екв. BOP, 2,0-4,0 екв. DBU та 2,0-3,0 екв. аміну загальної формули XVII у ацетонітрилі при 90°C впродовж 24 годин у атмосфері аргону.

Схема 6



а) Спирт загальної формули XXVIII реагує з 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідином за стандартних умов депротонуванням вторинного спирту, застосовуючи гідрид натрію (NaH) та органічний розчинник THF, у атмосфері інертного газу при кімнатній температурі. b) N-дебензилювання проводять за стандартних умов гідрування з переносом водню, застосовуючи допустимі паладієві каталізатори, переважно гідроксид паладію $Pd(OH)_2$, та допустиму форміатну сіль, переважно форміат амонію, та органічний розчинник, такий як переважно метанол. Реакцію переважно здійснюють в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником. с) Реакцію крос-сполучення по Бухвальду-Хартвігу між сполукою загальної формули XI та сполуками загальної формули R^2-X проводять за стандартних умов реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи такий ліганд, як X-Phos або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл, з паладієвим каталізатором, таким як $Pd_2(dba)_3$ або $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ або $Pd(OAc)_2$, переважно $Pd_2(dba)_3$ з X-Phos, основу, таку як переважно Cs_2CO_3 або переважно трет-BuONa, та органічний розчинник, такий як переважно діоксан або переважно THF. Реакцію переважно перемішують при температурі приблизно 80-150 °C, переважно 120 °C. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон.

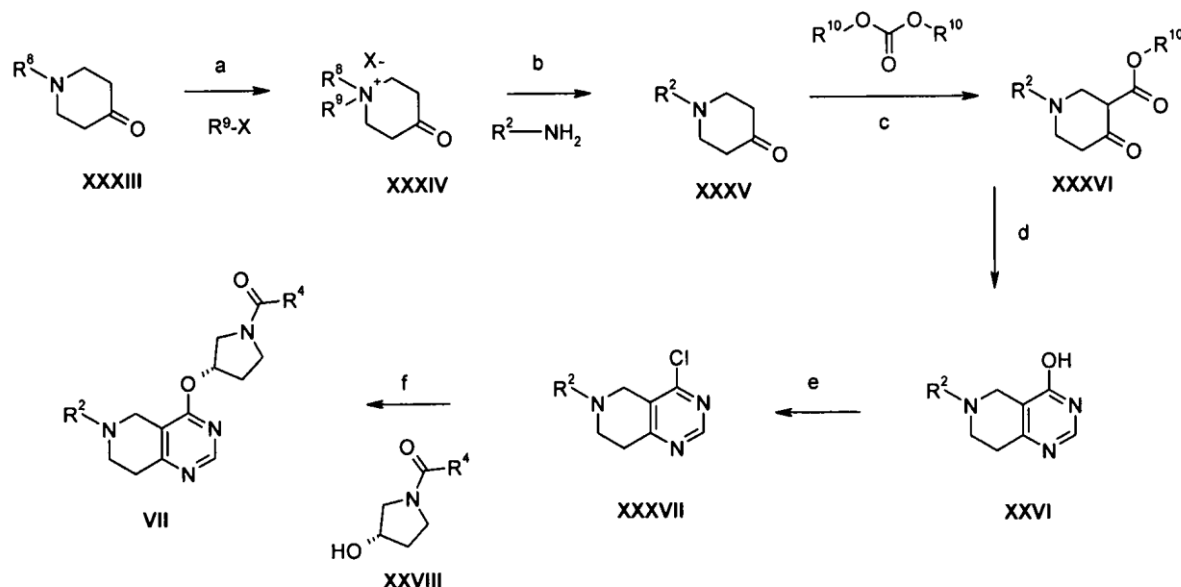
Схема 7



а) Сполука загальної формули VI реагує з фосгеном у підходящому розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , у присутності підходящої основи, такої як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін, при температурі 0°C - 25°C впродовж 1-2 годин. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. Стандартні умови включають 1,0 екв. сполуки загальної формули VI, 1,0-5,0 екв. фосгену, 3,0-4,0 екв. триетиламіну у CH_2Cl_2 у атмосфері аргону впродовж 1 години. б) Сполука загальної формули XXIX реагує з аміном $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ у присутності підходящої основи, такої як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін, у підходящому розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або N, N-диметилформамід, при температурі 10°C - 30°C впродовж 1-18 годин. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. Стандартні умови включають 1,0 екв. сполуки загальної формули XXIX, 1,0-1,2 екв. $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$, 3,0-4,0 екв. триетиламіну у CH_2Cl_2 у атмосфері аргону впродовж 2 годин. с) Сполука загальної формули VI реагує з карбамоїлхлоридом $\text{R}^5\text{R}^6\text{NCOCl}$ у присутності підходящої основи, такої як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін, у підходящому розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або N, N-диметилформамід, при температурі 0°C - 25°C впродовж 1-18 годин. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. Стандартні умови включають 1,0 екв. сполуки загальної формули VI, 1,0-1,2 екв. $\text{R}^5\text{R}^6\text{NCOCl}$, 3,0-4,0 екв. триетиламіну у CH_2Cl_2 у атмосфері аргону впродовж 18 годин. d) Сполуки загальної формули VI реагують із сполуками загальної формули XXXI у присутності підходящої основи, такої як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін, у підходящому розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або N, N-диметилформамід, при температурі 0°C - 25°C впродовж 1-18 годин. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. Стандартні умови

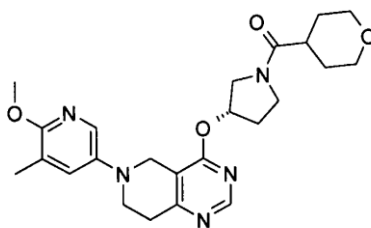
включають 1,0 екв. сполуки загальної формули VI, 1,0-1,2 екв. сполуки загальної формули XXXI, 1,0-2,0 екв. триетиламіну у CH_2Cl_2 у атмосфері аргону впродовж 18 годин. е) Сполуки загальної формули VI реагують із сполуками формули $\text{R}^7\text{OCOC}\text{I}$ у присутності підходящої основи, такої як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін, у підходящому розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або N, N-диметилформамід, при температурі 0°C - 25°C впродовж 1-18 годин. Реакцію можна переважно здійснювати у атмосфері інертного газу, такого як азот або аргон. Стандартні умови включають 1,0 екв. сполуки загальної формули VI, 1,0-1,2 екв. сполук загальної формули $\text{R}^7\text{OCOC}\text{I}$, 3,0-4,0 екв. триетиламіну у CH_2Cl_2 у атмосфері аргону впродовж 18 годин.

Схема 8



а) Кватернізація третинного аміну загальної формули XXXIII (де R^8 =алкіл, наприклад, бензил) зі сполукою загальної формули $\text{R}^9\text{-X}$ (де R^9 =алкіл, наприклад, метил, та X =бром або йод) за стандартних умов, застосовуючи зокрема ацетон як органічний розчинник. б) Алкілювання аміну загальної формули $\text{R}^2\text{-NH}_2$ четвертинним аміном XXXIV проводять, застосовуючи основу, таку як зокрема K_2CO_3 , та органічний розчинник, такий як зокрема 2/1 суміш етанолу та води, та нагріваючи реакційну суміш при 80 - 100°C , зокрема 80°C . с) Сполука загальної формули XXXV реагувала з основою, такою як зокрема NaNH , та сполукою загальної формули $(\text{R}^{10}\text{O})_2\text{CO}$ (де R^{10} =алкіл, наприклад, диметилловий ефір карбонової кислоти). Реакційну суміш перемішують при високій температурі (90°C). d) Утворення піримідинового кільця здійснюють реакцією сполуки загальної формули XXXVI з формамідинацетатом з основою, такою як метоксид натрію, та органічним розчинником, таким як метанол, при підвищеній температурі, такий як 90°C , впродовж 2-18 годин. е) Сполука загальної формули XXVI реагувала з фосфорилхлоридом у присутності основи, такої як триетиламін, у органічному розчиннику, такому як толуол, при підвищеній температурі, такий як 100°C , впродовж 12-18 годин. f) Спирт загальної формули XXVIII реагує зі сполукою загальної формули XXXVII за стандартних умов депротонуванням вторинного спирту, застосовуючи гідрид натрію (NaNH) та органічний розчинник THF у атмосфері інертного газу при кімнатній температурі.

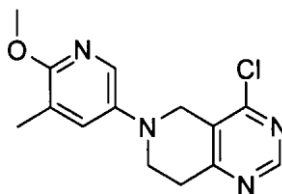
Коли вказується, що сполуки одержували за способом, описаним для більш раннього прикладу, спеціалісту у даній галузі техніки ясно, що час реакції, число еквівалентів реагентів та температури реакції можна змінювати для кожної конкретної реакції, та що, тим не менше, може бути необхідно або бажано застосовувати відмінні умови обробки або очищення.



Приклад 1: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон

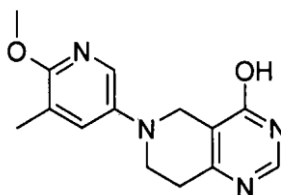
Одержання прикладу 1 - спосіб 1а (згідно із схемою 8)

- 5 Гідрид натрію (60 % у диспергуючому маслі, 17,88 мг, 0,447 ммоль) додавали у атмосфері аргону до розчину проміжної сполуки 3 (75 мг, 0,378 ммоль) у 2 мл сухого THF. Суспензію перемішували у атмосфері аргону при температурі навколишнього середовища впродовж 15 хвилин. Додавали 4-хлор-6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (100 мг, 0,344 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж
- 10 додаткових 3 годин. Реакційну суміш гасили H_2O , екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали досуха. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі ($CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5) забезпечувало одержання {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону у вигляді смоли світло-жовтого кольору
- 15 (115 мг, 74 % вихід). 1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , 298K) δ ч/млн 1,59-1,87 (м, 4H) 2,20 (с, 3H) 2,27-2,43 (м, 2H) 2,74-2,91 (м, 1H) 2,97-3,03 (м, 2H) 3,42-4,14 (м, 15H) 5,75-5,86 (м, 1H) 7,39-7,43 (м, 1H) 7,63-7,68 (м, 1H) 8,57-8,61 (м, 1H). LCMS: $[M+H]^+=454,2$, $R_t^{(3)}=1,46$ хвил.



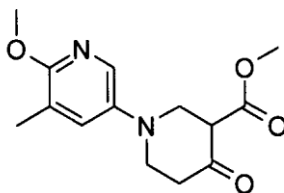
4-хлор-6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин

- 20 Суміш 6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-олу (650 мг, 2,387 ммоль), фосфороксихлориду (0,334 мл, 3,58 ммоль), триетиламіну (0,665 мл, 4,77 ммоль) та толуолу (12 мл) нагрівали при 100 °C впродовж 16 годин. Суміш нейтралізували додаванням твердого бікарбонату натрію, фільтрували, та розчин концентрували у вакуумі. Чорний залишок, що залишився, розчиняли у CH_2Cl_2 та воді, шари розділяли, та органічний шар
- 25 промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували, отримуючи твердий залишок темно-коричневого кольору. Твердий залишок розтирали у етилацетаті, фільтрували та сушили при високому вакуумі, отримуючи 4-хлор-6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (630 мг, 91 % вихід) у вигляді твердого залишку коричневого кольору. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, 298K) δ ч/млн 2,15 (с, 3H) 3,03 (т, 2H) 3,53 (т, 2H) 3,82 (с, 3H) 4,26 (с, 2H) 7,49 (дд, 1H) 7,74 (д, 1H) 8,85 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+=291,1$, $R_t^{(4)}=0,97$ хвил.
- 30



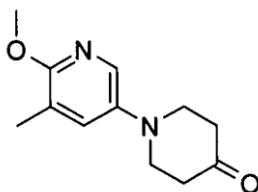
6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ол

Суміш метилового ефіру 6'-метокси-5'-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-3-карбонової кислоти (900 мг, 3,23 ммоль), формаїдинацетату (521 мг, 4,85 ммоль), метоксиду натрію (5,4 ммоль) у метанолі (2,395 мл, 12,94 ммоль) та метанолу (4 мл) нагрівали при 90 °С впродовж 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили у CH₂Cl₂, нейтралізували оцтовою кислотою (0,741 мл, 12,94 ммоль) та гасили Н₂О. Шари розділяли, та водний шар промивали двічі CH₂Cl₂, органічні шари змішували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та упарювали, отримуючи твердий залишок жовтого кольору. Твердий залишок розтирали у етилацетаті, отримуючи 6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-*d*]піримідин-4-ол (669 мг, вихід 76 %) у вигляді порошку білого кольору. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, 298К) δ ч/млн 2,14 (с, 3Н) 2,72 (т, 2Н) 3,39 (т, 2Н) 3,81 (с, 3Н) 3,90 (с, 2Н) 7,42 (д, 1Н) 7,67 (д, 1Н) 8,07 (с, 1Н) 12,46 (уш.с, 1Н). LCMS: [M+H]⁺=273,1, R_t⁽³⁾=1,30 хвил.



метильний ефір 6'-метокси-5'-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-3-карбонової кислоти

До перемішуваної суспензії гідриду натрію (60 %, 153 мг, 6,36 ммоль) у диметилкарбонаті (3,82 мл, 45,4 ммоль) при кімнатній температурі повільно додавали 6'-метокси-5'-метил-2,3,5,6-тетрагідро-[1,3']біпіридиніл-4-он (1 г, 4,54 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником (90 °С) впродовж 1 години та потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розподіляли між CH₂Cl₂ та водою, та обережно додавали розчин 1н НCl. Водний шар відділяли та промивали додатковою порцією CH₂Cl₂. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та упарювали, отримуючи неочищений продукт, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (гептан/етилацетат 3/1), отримуючи метильний ефір 6'-метокси-5'-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-3-карбонової кислоти (975 мг, вихід 77 %) у вигляді твердого залишку білого кольору. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО, 298К) (суміш кето та енольного таутомерів, що спостерігається) δ ч/млн 2,12 (с, 6Н) 2,36-2,69 (м, 4Н) 3,26-3,96 (м, 20Н) 7,34-7,77 (м, 4Н) 11,84 (с, 1Н). LCMS: [M+H]⁺=279,1, R_t⁽³⁾=1,51 хвил. (таутомер 1) та 1,70 хвил. (таутомер 2).



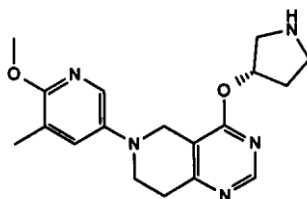
6'-метокси-5'-метил-2,3,5,6-тетрагідро-[1,3']біпіридиніл-4-он

Суспензію йодидної солі 1-бензил-1-метил-4-оксо-піперидинію (посилання: Tortolani, R.; Org. Lett., Vol. 1, No 8, 1999) (3,61 г, 10,86 ммоль) у воді (10 мл) додавали повільно до киплячого розчину 2-метокси-5-аміно-3-піколіну (1 г, 7,24 ммоль) та карбонату калію (0,140 г, 1,013 ммоль) у етанолі (20 мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж додаткових 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між CH₂Cl₂ та водою. Органічний шар відділяли та промивали додатковою порцією CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували, отримуючи неочищений продукт, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (гептан/етилацетат 1/1), отримуючи 6'-метокси-5'-метил-2,3,5,6-тетрагідро-[1,3']біпіридиніл-4-он (1,15 г, вихід 72 %) у вигляді смоли світло-жовтого кольору. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО, 298К) δ ч/млн 2,12 (с, 3Н) 2,42 (т, 4Н) 3,46 (т, 4Н) 3,80 (с, 3Н) 7,40 (д, 1Н) 7,71 (д, 1Н). LCMS: [M+H]⁺=221,1, R_t⁽³⁾=1,41 хвил.

Одержання прикладу 1 - спосіб 1b (згідно із схемою 1)

Стадія 3

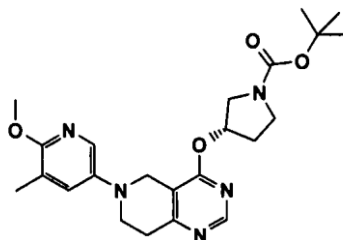
До суміші 6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (639 мг, 1,87 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали хлорангідрид кислоти, тетрагідро-2H-піран-4-карбонілхлорид, (306 мг, 2,06 ммоль) та триетиламін (0,522 мл, 3,74 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Очищення препаративною обернено-фазовою Gilson BERPX та наступна нейтралізація об'єднаних фракцій екстракцією $\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\text{н NaOH}$, відділення органічного шару через пробірку для розділення фаз та випарювання забезпечували одержання {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону (432 мг, 51 % вихід) у вигляді порошку білого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , 298K) δ ч/млн 1,50-1,65 (м, 4H) 2,10-2,32 (м, 5H) 2,62-2,78 (м, 1H) 2,85-2,95 (м, 2H) 3,30-3,95 (м, 13H) 4,0-4,20 (м, 2H) 5,61-5,72 (м, 1H) 7,42 (уш., 1H) 7,68 (м, 1H) 8,60-8,61 (м, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=454,2$, $\text{Rt}^{(1)}=1,42$ хвил.



6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин

Стадія 2

трет-Бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти (2,05 г, 4,63 ммоль) розчиняли у $\text{TFA/CH}_2\text{Cl}_2$ (1/2) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розводили CH_2Cl_2 , органічний шар промивали 1н NaOH , потім сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали, отримуючи 6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298K) δ ч/млн 2,20-2,30 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,00-3,06 (т, 2H), 3,09-3,18 (м, 1H), 3,22-3,37 (м, 3H), 3,45-3,50 (т, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,10 (с, 2H), 4,20-4,65 (уш.с, 1H), 5,63-5,69 (м, 1H), 7,21-7,252 (м, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 8,60 (с, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341,9$, $\text{Rt}^{(7)}=0,61$ хвил.



трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти

Стадія 1

X-Phos (0,96 г, 2,01 ммоль, 0,3 екв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,615 г, 0,672 ммоль, 0,1 екв.), Cs_2CO_3 (4,38 г, 13,44 ммоль, 2 екв.) змішували та продували 10 хвилин аргоном. До даної суміші додавали розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (2,15 г, 6,72 ммоль) у діоксані (6 мл) та 5-бром-2-метокси-3-метилпіридин (1,76 г, 8,73 ммоль) при кімнатній температурі, та реакційну суміш перемішували при 120 °C впродовж 2 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через Hyflo, додавали AcOEt , та органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у діоксані (6 мл) та додавали у скляну пробірку, що містить 5-бром-2-метокси-3-метилпіридин (1,76 г, 8,73 ммоль), X-Phos (0,96 г, 2,01 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,615 г, 0,672 ммоль), Cs_2CO_3 (4,38 г, 13,44 ммоль). Пробірку закривали кришкою, та реакційну суміш перемішували при 120 °C впродовж 2 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через Hyflo, додавали AcOEt , та органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією

на силікагелі (CH₂Cl₂, потім TBME, потім TBME/MeOH 99/1-90/10) забезпечувало одержання трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді піни жовтого кольору (2,05 г, 69 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 298K) δ ч/млн 1,35-1,44 (уш.с, 9H) 2,07-2,23 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,87-2,93 (м, 2H), 3,39-3,68 (м, 6H), 3,81 (с, 3H), 4,03-4,08 (м, 2H), 5,56-5,63 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 1H), 7,67-7,73 (м, 1H), 8,60 (с, 1H). LCMS: [M+H]⁺=342,2, Rt⁽²⁾=0,94 хвил.

Кристалізація сполуки прикладу 1 нагріванням та охолодженням у ацетонітрилі

1 частину сполуки прикладу 1 (екв. 100 мг) змішували з 5 частинами ацетонітрилу (0,5 мл для кожних 100 мг сполуки) при перемішуванні. Розчин одержували нагріванням до 40-60 °С. Потім суміш повільно охолоджували до кімнатної температури. Після додаткового охолодження впродовж ночі (5 °С) спостерігали осадження. У випадку відсутності осадження, об'єм етанолу можна знизити, застосовуючи потік азоту та повторюючи впродовж ночі стадію охолодження. Суміш центрифугували для видалення етанолу. Твердий залишок сушили у вакуумі при 25 °С та 70 мбар. Одержували кристалічну безводну форму сполуки прикладу 1 з температурою плавлення 131 °С. Кристалічну форму також спостерігали при застосуванні інших способів та/або розчинників, таких як нагрівання та охолодження в етанолі, ацетоні, етилацетаті, ізопропанолі, суспендування у гептані, або додавання антирозчиннику до THF або 3-метил-1-бутанолу, застосовуючи гептан як антирозчинник. Отримані результати показують відтворюваність та масштабуємість одержання кристалічної форми, а також показують, що ту ж форму можна отримати у експериментальних умовах, відмінних від умов, описаних вище.

Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми безводної форми сполуки прикладу 1 (спосіб X2):

2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
7,5	56
10,9	12,5
11,7	25,1
14,3	23,8
15,1	100
15,8	40,9
16,7	22,1
17,7	65,1
18,9	28,9
20,5	24,7
21,8	26
22,5	28,3
23,3	31,3
24,2	76,1
24,6	51,8
25,0	41,3
25,6	20,4
26,2	20,8
27,0	14,2
28,0	17,5
29,1	16,1
32,8	14
34,6	11,4

Кристалізація тригідрат форми сполуки прикладу 1 суспендуванням у воді

Суспендування сполуки прикладу 1 у воді, наприклад, 1 частини сполуки прикладу 1 у 10 частинах води, при кімнатній температурі давало тригідратну форму сполуки прикладу 1. Кристали відділяли центрифугуванням та сушили при кімнатних умовах.

Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми тригідратної форми сполуки прикладу 1 (спосіб X2):

2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
6,6	24,3
8,9	7,9
13,3	100
14,5	18,3
15,0	12,6
16,5	12,4
17,5	15,7
17,7	17,2
18,2	9,8
20,0	10,7
21,6	11,7
22,6	20,3
23,8	11,4
24,4	15,2
26,7	26,5
27,5	18,7
27,8	16,6
29,2	9,8
33,3	9
33,9	7,6
35,7	8,2
38,8	7

Одержання цитратної солі сполуки прикладу 1

- 5 0,5 г сполуки прикладу 1 (аналіз 91,8 %) розчиняли у 5 мл метилетилкетону та 0,25 мл води та нагрівали при 60 °С. 213 мг лимонної кислоти додавали при 50 °С, та суміш охолоджували до кімнатної температури впродовж 30 хвил. Кристалізація протікала при 45 °С. Суміш перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Кристали збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали 3 рази 1 мл метилетилкетону та потім сушили впродовж 16 годин при 50 °С та приблизно 10 мбар вакуумі. Елементний аналіз цитратної солі показав 1:1 (моногідрат) форму.

- 10 Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми цитратної солі сполуки прикладу 1 (спосіб X1):

2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
5,7	62
11,5	100
12,1	4
14,3	4
15,4	12
17,2	21
17,9	31
19,3	25
20,2	37
20,7	8
21,9	5
23,3	11
23,9	36
25,5	28
27,0	5
27,7	6
29,8	8
30,3	7

- 15 Одержання фумаратної солі сполуки прикладу 1

0,5 г сполуки прикладу 1 (аналіз 91,8 %) розчиняли у 15 мл ацетонітрилу та 0,2 мл води та нагрівали при 76 °С. 129 мг фумарової кислоти додавали при 60 °С. Розчин охолоджували до кімнатної температури впродовж 30 хвил. Сіль осаджувалася, та суспензію перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Кристали збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали 3 рази 1 мл ацетонітрилу, та потім сушили впродовж 16 годин при 50 °С та приблизно 10 мбар вакуумі. Елементний аналіз фумаратної солі показав 1:1 (моногідрат) форму.

Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми фумаратної солі сполуки прикладу 1 (спосіб X1):

2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
6,0	100
6,5	12
9,8	8
12,3	10
13,1	14
15,6	22
17,7	16
19,1	21
19,7	27
23,9	40
24,7	6
24,9	10
25,2	5
26,4	11
27,0	4

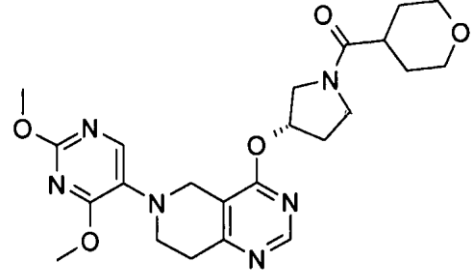
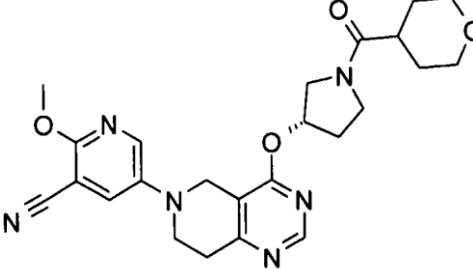
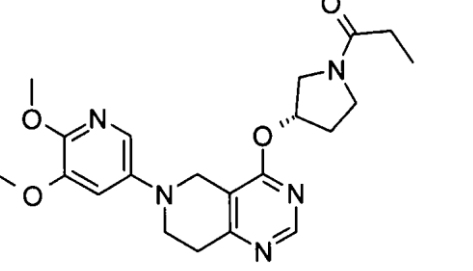
Одержання нападизилатної солі сполуки прикладу 1

0,5 г сполуки прикладу 1 (аналіз 91,8 %) розчиняли у 5 мл абсолютного етанолу та 0,25 мл води при 60 °С. Додавали 250 мг нафталіндисульфокислоти при 50 °С, та суміш охолоджували до кімнатної температури впродовж 30 хвил. Кристалізація протікала при 40 °С. Суміш перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Кристали збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали 3 рази 1 мл етанолу, та потім сушили впродовж 16 годин при 50 °С та приблизно 10 мбар вакуумі. Елементний аналіз нападизилатної солі показав 2:1 (моногідрат) форму.

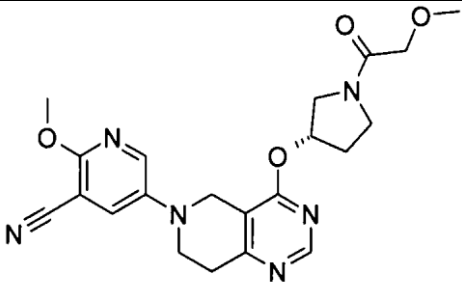
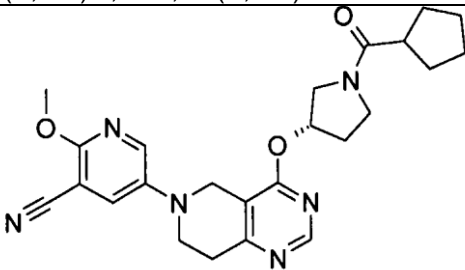
Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми нападизилатної солі сполуки прикладу 1 (спосіб X1):

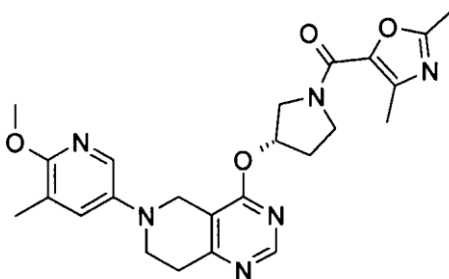
2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
4,3	100
8,5	3
9,4	6
12,2	12
12,9	12
13,5	37
15,0	26
15,6	12
16,0	11
17,7	28
18,9	23
19,3	11
20,0	11
20,8	3
21,2	5
22,0	9
23,0	41
24,5	39
26,5	20

Приклади 2-9 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 1 (спосіб 1b), використовуючи підходящі вихідні сполуки.

Приклад 2		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 471,3	MS: [M+H] ⁺ 1,21
Назва: {(S)-3-[6-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб С			
Одержували, застосовуючи стадію 3 способу 1b з проміжної сполуки 8 та тетрагідропіран-4-карбонілхлориду			
¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298K) δ ч/млн 1,50-1,86 (м, 4H) 2,20-2,45 (м, 2H) 2,70-2,87 (м, 1H) 2,96-2,99 (м, 2H) 3,35-4,14 (м, 18H) 5,69-5,85 (м, 1H) 7,96 (м, 1H) 8,58 (м, 1H)			
Приклад 3		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,42	MS: [M+H] ⁺ 465,2
Назва: 2-метокси-5-{4-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-7,8-дигідро-5Н-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрил			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи стадії 2-3 способу 1b з проміжної сполуки 11 та тетрагідропіран-4-карбонілхлориду			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,50-1,64 (м, 4H) 2,10-2,31 (м, 2H) 2,62-2,77 (м, 1H) 2,87-2,95 (м, 2H) 3,29-3,96 (м, 13H) 4,08-4,21 (м, 2H) 5,58-5,73 (м, 1H) 8,06-8,09 (м, 1H) 8,23-8,27 (м, 1H) 8,60-8,64 (м, 1H)			
Приклад 4		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,27	MS: [M+H] ⁺ 414,2
Назва: 1-{(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}пропан-1-он			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи стадії 2-3 способу 1b з проміжної сполуки 10 та пропіонілхлориду			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d, 298K) δ ч/млн 1,10-1,20 (м, 3H) 2,19-2,49 (м, 4H) 3,02-3,08 (м, 2H) 3,45-3,52 (м, 2H) 3,56-3,68 (м, 2H) 3,72-3,90 (м, 2H) 3,91 (с, 3H) 3,99 (с, 3H) 4,07-4,12 (м, 2H) 5,75-5,78 (м, 1H) 6,89-7,01 (м, 1H) 7,44-7,46 (м, 1H) 8,60-8,62 (м, 1H)			

Приклад 5		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,25	MS: [M+H] ⁺ 470,2
Назва: {(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-д]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи стадії 2-3 способу 1b з проміжної сполуки 10 та тетрагідропіран-4-карбонілхлориду			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d, 298K) δ ч/млн 1,56-1,68 (м, 2H) 1,88-2,00 (м, 2H) 2,20-2,38 (м, 2H) 2,53-2,70 (м, 1H) 3,05-3,10 (м, 2H) 3,39-3,54 (м, 4H) 3,59-3,82 (м, 4H) 3,91 (с, 3H) 3,99 (с, 3H) 4,01-4,10 (м, 4H) 5,62-5,78 (м, 1H) 6,89-6,90 (м, 1H) 7,40-7,43 (м, 1H) 8,60-8,65 (м, 1H)			
Приклад 6		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,10	MS: [M+H] ⁺ 450,2
Назва: 2-аміно-5-{4-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-д]піримідин-6-іл}нікотинітрил			
Одержували, застосовуючи стадію 3 способу 1b з проміжної сполуки 9 та тетрагідропіран-4-карбонілхлориду			
Спосіб очищення: 1 - хроматографія з нормальною фазою CH ₂ Cl ₂ /MeOH як розчинником 2 - Обернено-фазовий спосіб А			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d, 298K) δ ч/млн 1,45-1,75 (м, 2H) 1,86-2,02 (м, 2H) 2,20-2,40 (м, 2H) 2,50-2,75 (м, 1H) 3,02-3,09 (м, 2H) 3,38-4,20 (м, 12H) 4,96 (с, 1H) 5,70-5,78 (м, 1H) 7,39 (м, 1H) 8,13-8,14 (м, 1H) 8,62-8,64 (м, 1H)			
Приклад 7		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,41	MS: [M+H] ⁺ 458,1
Назва: {(S)-3-[6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-д]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Biotage 11g KP-NH картридж, елюючи гептан/EtOAc 100/0-0/100 Одержували, застосовуючи стадії 2-3 способу 1b з проміжної сполуки 12 та тетрагідропіран-4-карбонілхлориду			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 298K) δ ч/млн 1,56-1,74 (м, 2H) 1,87-2,02 (м, 2H) 2,19-2,42(м, 2H) 2,51-2,74 (м, 1H) 3,01-3,09 (м, 2H) 3,39-4,20 (м, 15H) 5,70-5,79 (м, 1H) 7,13-7,20 (м, 1H) 7,63-7,69 (м, 1H) 8,59-8,66 (м, 1H)			

Приклад 8		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,35	MS: [M+H] ⁺ 425,1
Назва: 2-метокси-5-(4-[(S)-1-(2-метокси-ацетил)піролідін-3-ілокси]-7,8-дигідро-5Н-піридо[4,3- d]піримідин-6-іл]нікотинонітрил			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи стадії 2-3 способу 1b з проміжної сполуки 11 та метоксиацетилхлориду			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) 5 ч/млн 2,11-2,32 (м, 2H) 2,88-2,95 (м, 2H) 3,26-3,32 (м, 3H) 3,46-3,84 (м, 6H) 3,91-3,95 (м, 3H) 3,98-4,08 (м, 2H) 4,13-4,19 (м, 2H) 5,59-5,71 (м, 1H) 8,07-8,10 (м, 1H) 8,25-8,28 (м, 1H) 8,61-8,62 (м, 1H)			
Приклад 9		Rt ⁽⁸⁾ (хвил.) 3,79	MS: [M+H] ⁺ 449,1
Назва: 5-[4-((S)-1-циклопентанкарбонілпіролідін-3-ілокси)-7,8-дигідро-5Н-піридо[4,3- d]піримідин-6-іл]-2-метоксинікотинонітрил			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи стадії 2-3 способу 1b з проміжної сполуки 11 та циклопентанкарбонілхлориду			



Приклад 10: (2,4-диметиллоксазол-5-іл)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-
d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}метанон

5

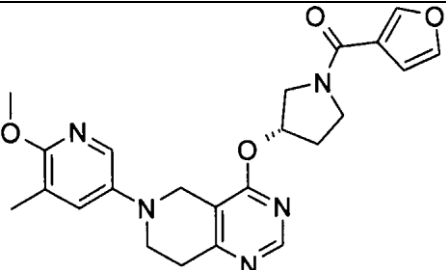
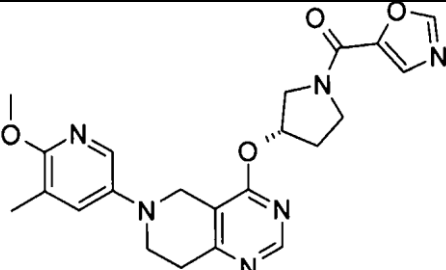
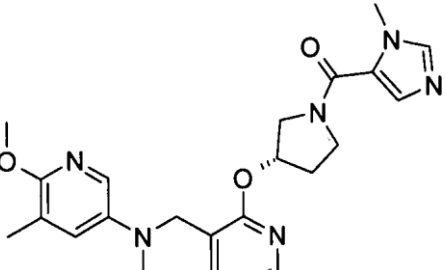
Стадія 1

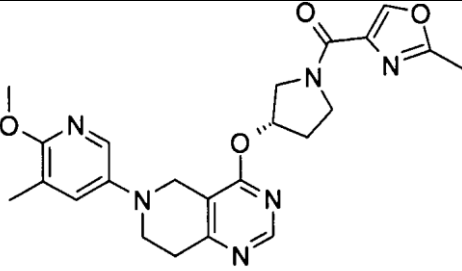
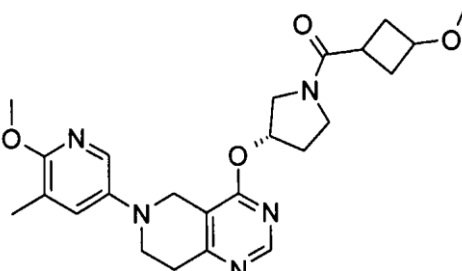
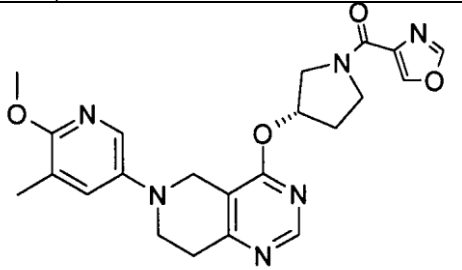
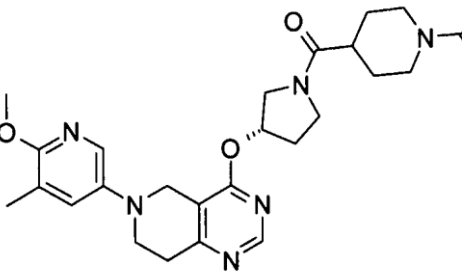
Суміш 2,4-диметиллоксазол-5-карбонової кислоти (36,4 мг, 0,258 ммоль), НТБУ (98 мг, 0,258 ммоль), DIPEA (86 мкл, 0,49 ммоль) у DMF (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвил. Потім додавали розчин 6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-
d]піримідину (отриманого у прикладі 1, спосіб 1b, стадія 2) (80 мг, 0,23 ммоль) та DIPEA (86мкл, 0,49 ммоль) у DMF (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш безпосередньо очищали препаративною обернено-фазовою Gilson ВЕРХ, та наступна нейтралізація об'єднаних фракцій над PL-HCO₃ МР давала (2,4-диметиллоксазол-5-іл)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-
d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}метанон (91 мг, 84 % вихід) у вигляді ліофілізованого порошку білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄, 298K) 5 ч/млн 2,17 (с, 3H) 2,27-2,52 (м, 8H) 2,95-3,03 (м, 2H) 3,44-3,55 (м, 2H) 3,70-4,26 (м, 9H) 5,76-5,92 (м, 1H) 7,40 (уш.с, 1H) 7,64 (уш.с, 1H) 8,55-8,62 (м, 1H). LCMS: [M+H]⁺=465,2, Rt⁽¹⁾=1,51 хвил.

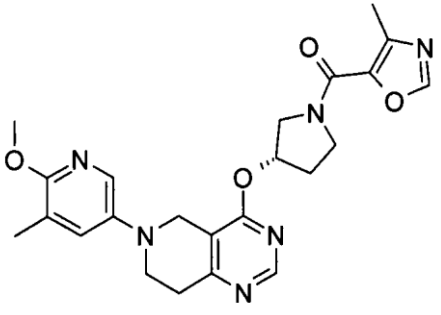
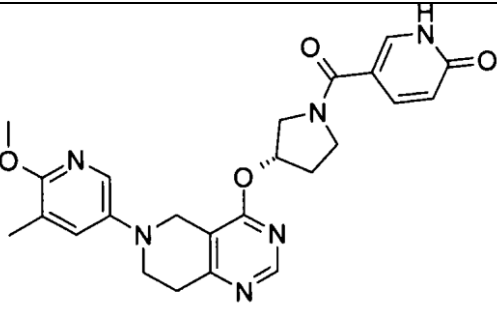
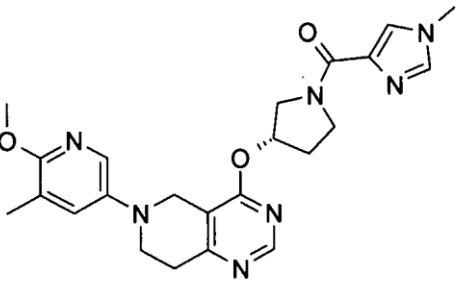
10

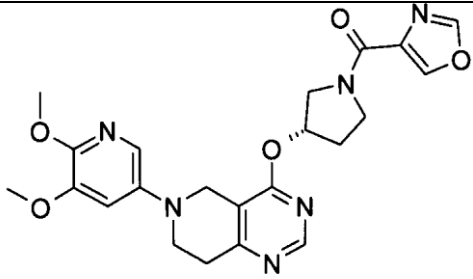
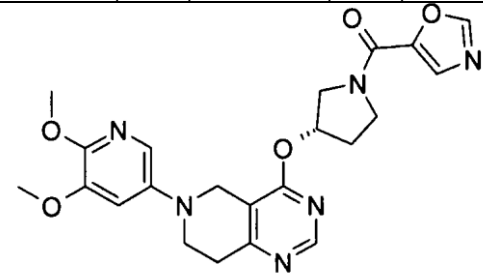
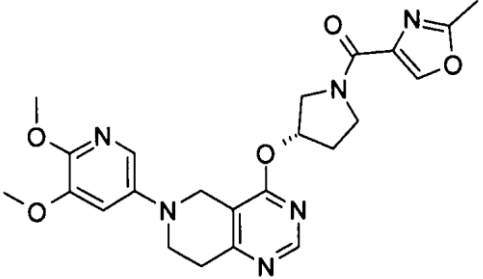
15

Приклади 11-49 та 51-53 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 10, стадія 1, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

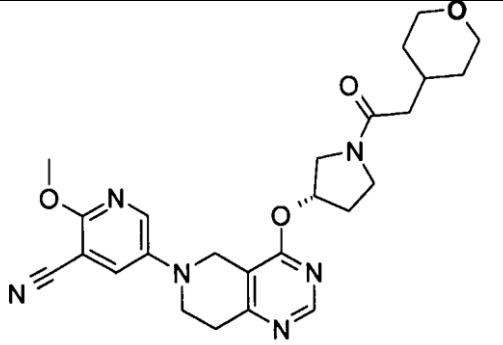
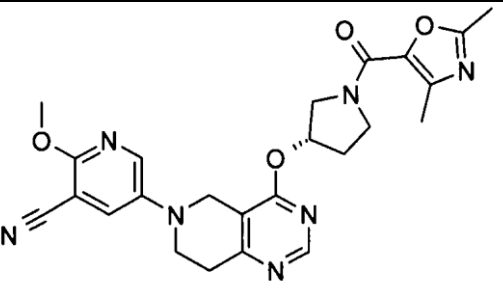
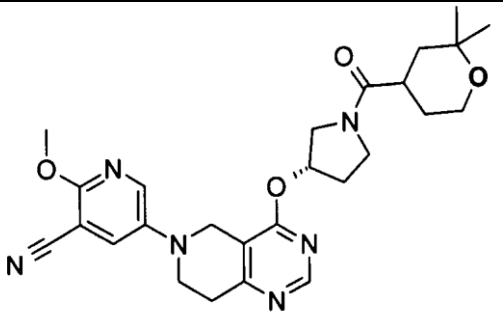
Приклад 11		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,57	MS: [M+H] ⁺ 436,2
Назва: фуран-3-іл-((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи фуран-3-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298K) δ ч/млн 2,17 (с, 3H) 2,30-2,45 (м, 2H) 2,93-3,05 (м, 2H) 3,45-3,54 (м, 2H) 3,72-4,21 (м, 9H) 5,79-5,86 (м, 1H) 6,78-6,82 (м, 1H) 7,37-7,44 (м, 1H) 7,56-7,61 (м, 1H) 7,61-7,69 (м, 1H) 8,01-8,12 (м, 1H) 8,54-8,62 (м, 1H)			
Приклад 12		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,36	MS: [M+H] ⁺ 437,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}оксазол-5-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи оксазол-5-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298K) δ ч/млн 2,17 (с, 3H) 2,30-2,39 (м, 1H) 2,41-2,50 (м, 1H) 2,95-3,03 (м, 2H) 3,45-3,52 (м, 2H) 3,76-4,32 (м, 9H) 5,79-5,94 (м, 1H) 7,40 (уш.с, 1H) 7,62-7,66 (м, 1H) 7,75-7,82 (м, 1H) 8,34-8,40 (м, 1H) 8,56-8,61 (м, 1H)			
Приклад 13		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,13	MS: [M+H] ⁺ 450,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 3-метил-3H-імідазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298K) δ ч/млн 2,17 (с, 3H) 2,30-2,45 (м, 2H) 2,93-3,05 (м, 2H) 3,43-3,55 (м, 2H) 3,74-4,24 (м, 12H) 5,82 (уш.с, 1H) 7,35-7,56 (м, 2H) 7,66 (м, 1H)			

Приклад 14		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,49	MS: [M+H] ⁺ 451,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(2-метилоксазол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 2-метилоксазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298K) δ ч/млн 2,17 (с, 3H) 2,27-2,43 (м, 2H) 2,43-2,50 (м, 3H) 2,95-3,02 (м, 2H) 3,45-3,53 (м, 2H) 3,72-4,33 (м, 9H) 5,78-5,89 (м, 1H) 7,37-7,43 (м, 1H) 7,61-7,67 (м, 1H) 8,25-8,31 (м, 1H) 8,57-8,60 (м, 1H)			
Приклад 15		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,53	MS: [M+H] ⁺ 454,2
Назва: (3-метоксициклобутил)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 3-метоксициклобутанкарбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298K) δ ч/млн 1,99-2,55 (м, 9H) 2,78-2,95 (м, 1H), 2,95-3,02 (м, 2H) 3,20-3,23 (м, 3H) 3,47-3,52 (м, 2H) 3,52-4,10 (м, 10H) 5,73-5,81 (м, 1H) 7,38-7,42 (м, 1) 7,63-7,67 (м, 1H) 8,57 (с, 1H)			
Приклад 16		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,41	MS: [M+H] ⁺ 437,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}оксазол-4-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи оксазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298K) δ ч/млн 2,17 (с, 3H) 2,29-2,37 (м, 1H) 2,37-2,44 (м, 1H) 2,94-3,03 (м, 2H) 3,45-3,53 (м, 2H) 3,75-4,38 (м, 9H) 5,79-5,89 (м, 1H) 7,38-7,42 (м, 1H) 7,62-7,66 (м, 1H) 8,19-8,26 (м, 1H) 8,44-8,48 (м, 1H) 8,56-8,61 (м, 1H)			
Приклад 17		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,35	MS: [M+H] ⁺ 495,2

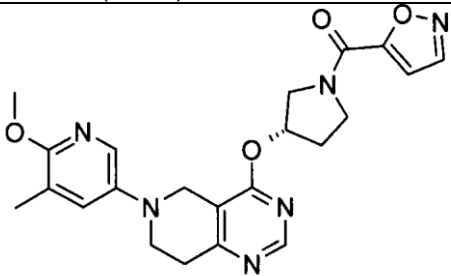
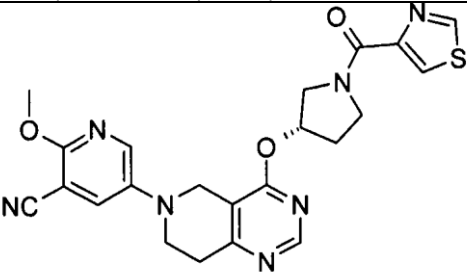
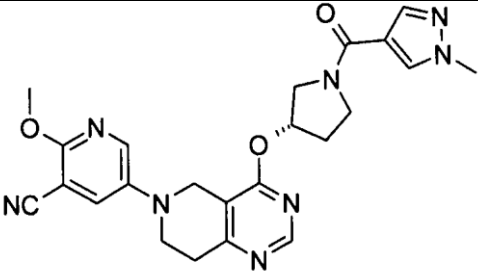
Назва: 1-(4-((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоніл)піперидин-1-іл)етанон Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи 1-ацетилпіперидин-4-карбонову кислоту ¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298К) δ ч/млн 1,49-1,89 (м, 4H) 2,06-2,13 (м, 3H) 2,18 (с, 3H) 2,23-2,43 (м, 2H) 2,61-2,93 (м, 2H) 2,95-3,04 (м, 2H) 3,15-3,25 (м, 1H) 3,42-3,53 (м, 2H) 3,55-4,12 (м, 10H) 4,46-4,59 (м, 1H) 5,74-5,86 (м, 1H) 7,38-7,45 (м, 1H) 7,62-7,67 (м, 1H) 8,56-8,61 (м, 1H)			
Приклад 18		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,47	MS: [M+H] ⁺ 451,2
Назва: ((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл)-(4-метилоксазол-5-іл)метанон Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи 4-метилоксазол-5-карбонову кислоту ¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298К) δ ч/млн 2,17 (с, 3H) 2,29-2,47 (м, 5H) 2,95-3,3,03 (м, 2H) 3,45-3,52 (м, 2H) 3,73-4,30 (м, 9H) 5,79-5,90 (м, 1H) 7,41 (м, 1H) 7,65 (уш.с, 1H) 8,19-8,24 (м, 1H) 8,55-8,61 (м, 1H)			
Приклад 19		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,25	MS: [M+H] ⁺ 463,1
Назва: 5-((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоніл)-1H-піридин-2-он Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбонову кислоту ¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298К) δ ч/млн 2,19 (с, 3H) 2,30-2,40 (м, 2H) 2,95-3,05 (м, 2H) 3,45-3,55 (м, 2H) 3,74-4,22 (м, 9H) 5,73-5,85 (м, 1H) 6,50-6,56 (м, 1H) 7,39-7,45 (м, 1H) 7,60-7,70 (м, 1H) 7,78-7,90 (м, 2H) 8,50-8,60 (м, 1H)			
Приклад 20		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,22	MS: [M+H] ⁺ 450,2
Назва: ((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл)-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи 1-метил-1H-імідазол-4-карбонову кислоту ¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄ , 298К) δ ч/млн 2,17 (с, 3H) 2,28-2,41 (м, 2H) 2,94-3,02 (м, 2H) 3,45-3,52 (м, 2H) 3,73-4,35 (м, 12H) 5,80-5,85 (м, 1H) 7,38-7,43 (м, 1H) 7,60-7,69 (м, 3H) 8,55-8,61 (м, 1H)			

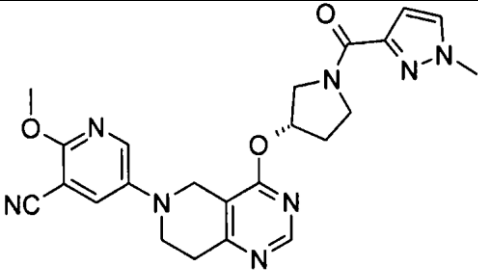
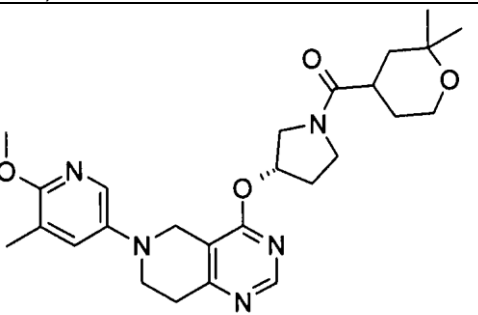
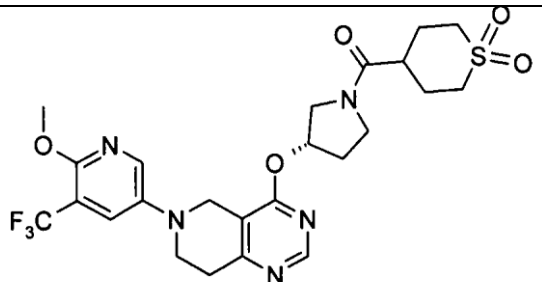
Приклад 21		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,23	MS: [M+H] ⁺ 453,1
Назва: {(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}оксазол-4-ілметанон			
Спосіб очищення: хроматографія з нормальною фазою з EtOAc/MeOH як розчинником Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 10 та спосіб 1b стадії 2 прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи оксазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,10-2,37 (м, 2H) 2,81-2,99 (м, 2H) 3,46-4,27 (м, 14H) 5,58-5,77 (м, 1H) 7,08-7,20 (м, 1H) 7,30-7,42 (м, 1H) 8,43-8,54 (м, 1H) 8,55-8,69 (м, 2H)			
Приклад 22		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,18	MS: [M+H] ⁺ 453,1
Назва: {(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}оксазол-5-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 10 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи оксазол-5-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 373K) δ ч/млн 2,22-2,42 (м, 2H) 2,80-3,00 (м, 2H) 3,50-4,30 (м, 14H) 5,63-5,83 (м, 1H) 7,06-7,09 (м, 1H) 7,38-7,40 (м, 1H) 7,69 (с, 1H) 8,40 (с, 1H) 8,57 (с, 1H)			
Приклад 23		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,3	MS: [M+H] ⁺ 467,2
Назва: {(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(2-метилоксазол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 10 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 2-метилоксазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,11-2,36 (м, 2H) 2,40-2,44 (м, 3H) 2,81-2,97 (м, 2H) 3,40-4,28 (м, 14H) 5,62-5,78 (м, 1H) 7,11-7,21 (м, 1H) 7,29-7,41 (м, 1H) 8,42-8,52 (м, 1H) 8,59-8,67 (м, 1H)			

Приклад 24		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,38	MS: [M+H] ⁺ 498,3
Назва: {(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(2,2-диметилтетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 10 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 2,2-диметилтетрагідропіран-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 0,97-1,24 (м, 6H) 1,28-1,58 (м, 4H) 2,08-2,34 (м, 2H) 2,72-2,97 (м, 3H) 3,43-4,12 (м, 16H) 5,55-5,76 (м, 1H) 7,14-7,20 (м, 1H) 7,31-7,37 (м, 1H) 8,59-8,64 (м, 1H)			
Приклад 25		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,32	MS: [M+H] ⁺ 481,2
Назва: {(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(2,4-диметилказол-5-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 10 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 2,2-диметилтетрагідропіран-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,11-2,48 (м, 8H) 2,83-2,98 (м, 2H) 3,43-4,18 (м, 14H) 5,56-5,89 (м, 1H) 7,12-7,20 (м, 1H) 7,32-7,40 (м, 1H) 8,57-8,67 (м, 1H)			
Приклад 26		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,57	MS: [M+H] ⁺ 504,3
Назва: (4,4-дифторциклогексил)-{(S)-3-[6-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 10 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 4,4-дифторциклогексанкарбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,49-2,35 (м, 10H) 2,61-2,67 (м, 1H) 2,84-2,99 (м, 2H) 3,42-3,83 (м, 12H) 4,00-4,19 (м, 2H) 5,57-5,78 (м, 1H) 7,11-7,25 (м, 1H) 7,29-7,43 (м, 1H) 8,52-8,68 (м, 1H)			

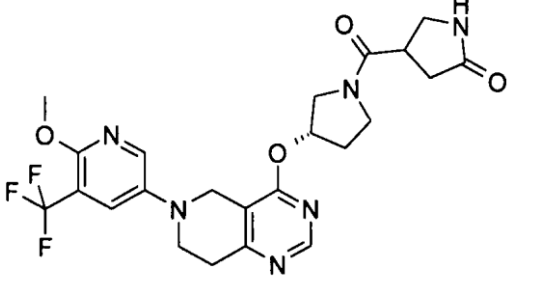
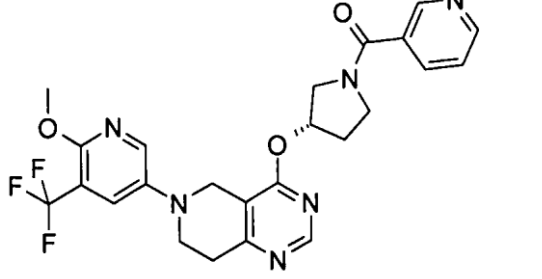
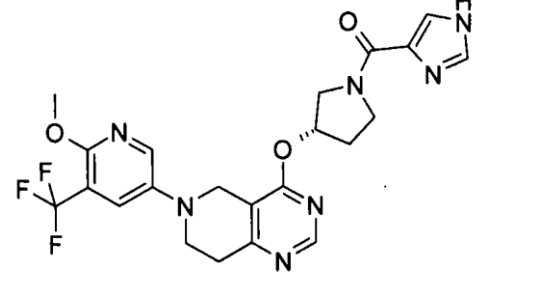
Приклад 27		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,46	MS: [M+H] ⁺ 479,2
<p>Назва: 2-метокси-5-{4-[(S)-1-(2-тетрагідропіран-4-ілацетил)піролідин-3-ілокси]-7,8-дигідро-5Н-піридо[4,3-<i>d</i>]піримідин-6-іл}нікотинонітрил</p> <p>Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А</p> <p>Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 11 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи (тетрагідропіран-4-іл)оцтову кислоту</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆, 298К) δ ч/млн 1,11-1,28 (м, 2H) 1,49-1,64 (м, 2H) 1,87-1,99 (м, 1H) 2,07-2,29 (м, 4H) 2,86-2,95 (м, 2H) 3,19-3,30 (м, 2H) 3,42-3,88 (м, 8H) 3,90-3,96 (м, 3H) 4,09-4,19 (м, 2H) 5,57-5,70 (м, 1H) 8,07-8,11 (м, 1H) 8,22-8,28 (м, 1H) 8,58-8,65 (м, 1H)</p>			
Приклад 28		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,51	MS: [M+H] ⁺ 476,2
<p>Назва: 5-{4-[(S)-1-(2,4-диметилзоксазол-5-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-7,8-дигідро-5Н-піридо[4,3-<i>d</i>]піримідин-6-іл}-2-метоксинікотинонітрил</p> <p>Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А</p> <p>Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 11 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 2,4-диметилзоксазол-5-карбонову кислоту</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆, 298К) δ ч/млн 2,16-2,46 (м, 5H) 2,30 (с, 3H) 2,85-2,96 (м, 2H) 3,50-4,20 (м, 8H) 3,92 (с, 3H) 5,64-5,80 (м, 1H) 8,04-8,12 (м, 1H) 8,22-8,30 (м, 1H) 8,62 (с, 1H)</p>			
Приклад 29		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,58	MS: [M+H] ⁺ 493,2
<p>Назва: 5-{4-[(S)-1-(2,2-диметилтетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-7,8-дигідро-5Н-піридо[4,3-<i>d</i>]піримідин-6-іл}-2-метоксинікотинонітрил</p> <p>Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А</p> <p>Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 11 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 2,2-диметилтетрагідропіран-4-карбонову кислоту</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆, 298К) δ ч/млн 1,00-1,24 (м, 6H) 1,28-1,73 (м, 4H) 2,10-2,34 (м, 2H) 2,62-2,97 (м, 3H) 3,43-3,84 (м, 8H) 3,94 (с, 3H) 4,09-4,20 (м, 2H) 5,58-5,75 (м, 1H) 8,05-8,11 (м, 1H) 8,20-8,29 (м, 1H) 8,59-8,65 (м, 1H)</p>			

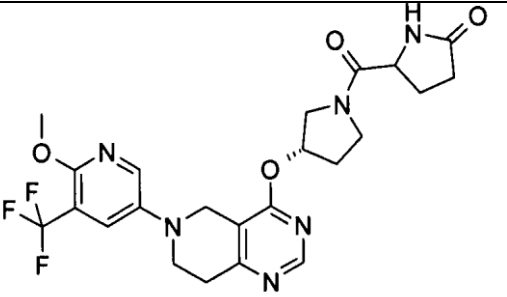
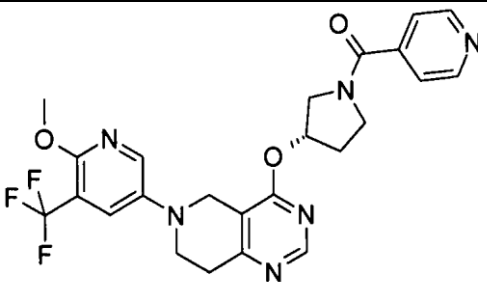
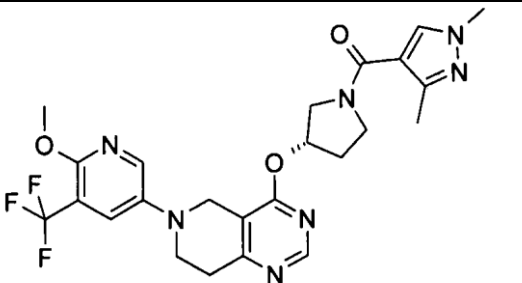
Приклад 30		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,55	MS: [M+H] ⁺ 451,1
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(5-метилоксазол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 5-метилоксазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298К) δ ч/млн 2,10-2,32 (м, 2H) 2,13 (с, 3H) 2,52-2,54 (м, 3H) 2,85-2,93 (м, 2H) 3,42-3,50 (м, 2H) 3,61-4,22 (м, 6H) 3,81 (с, 3H) 5,64-5,72 (м, 1H) 7,41-7,45 (м, 1H) 7,67-7,71 (м, 1H) 8,27-8,33 (м, 1H) 8,59-8,64 (м, 1H)			
Приклад 31		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,53	MS: [M+H] ⁺ 451,1
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(5-метилізоксазол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 5-метилізоксазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298К) δ ч/млн 2,10-2,31 (м, 2H) 2,14 (с, 3H) 2,54-2,59 (м, 3H) 2,83-2,97 (м, 2H) 3,41-3,53 (м, 2H) 3,59-4,15 (м, 6H) 3,81 (с, 3H) 5,65-5,73 (м, 1H) 7,40-7,48 (м, 1H) 7,67-7,74 (м, 1H) 8,56-8,66 (м, 1H) 8,83-8,95 (м, 1H)			
Приклад 32		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,53	MS: [M+H] ⁺ 451,1
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(3-метилізоксазол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 3-метилізоксазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298К) δ ч/млн 2,08-2,37 (м, 8H) 2,82-2,95 (м, 2H) 3,40-3,53 (м, 2H) 3,55-4,16 (м, 9H) 5,65-5,75 (м, 1H) 7,41-7,48 (м, 1H) 7,68-7,73 (м, 1H) 8,57-8,65 (м, 1H) 9,28-9,40 (м, 1H)			
Приклад 33		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,59	MS: [M+H] ⁺ 437,2

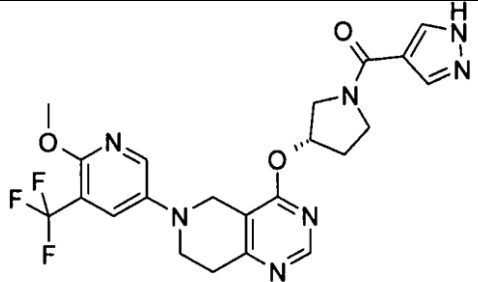
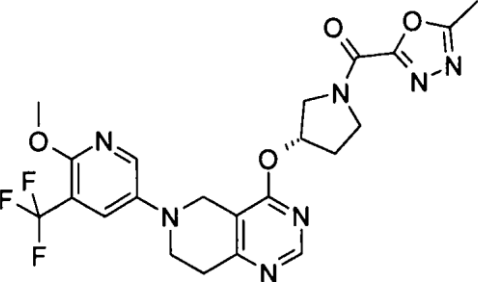
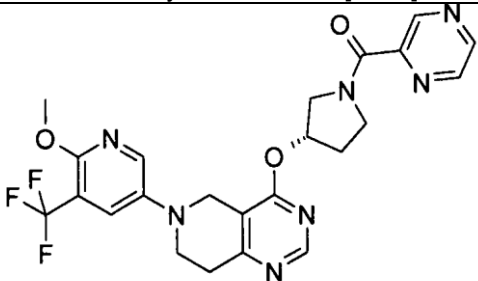
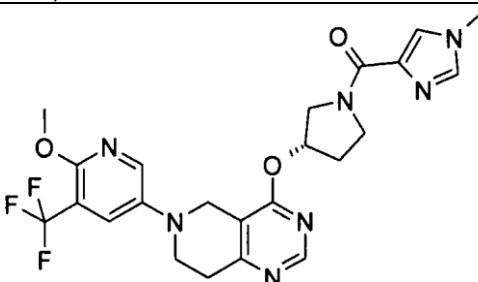
Назва: ізоксазол-3-іл-((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи ізоксазол-3-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,13 (м, 3H) 2,21-2,31 (м, 2H) 2,86-2,94 (м, 2H) 3,43-3,50 (м, 2H) 3,66-4,15 (м, 9H) 5,67-5,73 (м, 1H) 6,84-6,91 (м, 1H) 7,42-7,46 (м, 1H) 7,67-7,74 (м, 1H) 8,57-8,64 (м, 1H) 9,05-9,13 (м, 1H)			
Приклад 34		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,5	MS: [M+H] ⁺ 437,2
Назва: ізоксазол-5-іл-((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи ізоксазол-5-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,08-2,16 (м, 3H) 2,19-2,36 (м, 2H) 2,85-2,95 (м, 2H) 3,42-3,49 (м, 2H) 3,66-4,23 (м, 9H) 5,66-5,78 (м, 1H) 7,06-7,13 (м, 1H) 7,41-7,46 (м, 1H) 7,68-7,74 (м, 1H) 8,59-8,64 (м, 1H) 8,73-8,79 (м, 1H)			
Приклад 35		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,5	MS: [M+H] ⁺ 464,1
Назва: 2-метокси-5-{4-[(S)-1-(тіазол-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-7,8-дигідро-5H-піридо[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрил			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 11 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи тіазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d, 298K) δ ч/млн 2,30-2,37 (м, 2H) 3,07-3,12 (м, 2H) 3,46-3,53 (м, 2H) 3,81-4,43 (м, 9H) 5,80-5,85 (м, 1H) 7,55-7,59 (м, 1H) 8,09-8,13 (м, 1H) 8,18-8,23 (м, 1H) 8,63-8,69 (м, 1H) 8,75-8,85 (м, 1H)			
Приклад 36		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,35	MS: [M+H] ⁺ 461,2
Назва: 2-метокси-5-{4-[(S)-1-(1-метил-1H-піразол-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-7,8-дигідро-5H-піридо[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрил			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 11 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 1-метил-1H-імідазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d, 298K) δ ч/млн 2,24-2,47 (м, 2H) 3,03-3,17 (м, 2H) 3,45-3,58 (м, 2H) 3,87-4,20 (м, 12H) 5,75-5,85 (м, 1H) 7,54-7,60 (м, 1H) 7,73-7,90 (м, 2H) 8,09-8,14 (м, 1H) 8,61-8,68 (м, 1H)			

Приклад 37		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,47	MS: [M+H] ⁺ 461,2
Назва: 2-метокси-5-{4-[(S)-1-(1-метил-1H-піразол-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-7,8-дигідро-5H-піридо[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрил			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 11 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 1-метил-1H-піразол-3-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d, 298K) δ ч/млн 2,24-2,41 (м, 2H) 3,07-3,14 (м, 2H) 3,44-3,58 (м, 2H) 3,74-4,44 (м, 12H) 5,77-5,86 (м, 1H) 6,78-6,84 (м, 1H) 7,33-7,39 (м, 1H) 7,54-7,59 (м, 1H) 8,08-8,14 (м, 1H) 8,63-8,70 (м, 1H)			
Приклад 38		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,58	MS: [M+H] ⁺ 482,3
Назва: (2,2-диметилтетрагідропіран-4-іл)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 2,2-диметилтетрагідропіран-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,02-1,21 (м, 6H) 1,27-1,71 (м, 4H) 2,08-2,32 (м, 5H) 2,67-2,94 (м, 3H) 3,41-4,08 (м, 13H) 5,60-5,73 (м, 1H) 7,41-7,46 (м, 1H) 7,65-7,72 (м, 1H) 8,58-8,65 (м, 1H)			
Приклад 39		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,60	MS: [M+H] ⁺ 556,1
Назва: (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,90-2,37 (м, 6H) 2,72-3,27 (м, 7H) 3,43-3,81 (м, 6H) 3,89-3,97 (м, 3H) 4,13-4,20 (м, 2H) 5,61-5,75 (м, 1H) 7,80-7,86 (м, 1H) 8,15-8,22 (м, 1H) 8,60-8,65 (м, 1H)			

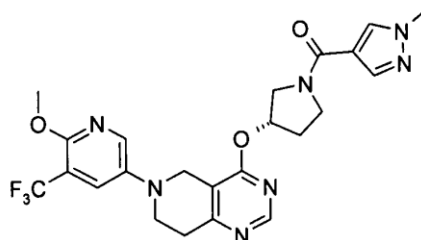
Приклад 40		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,77	MS: [M+H] ⁺ 519,2
<p>Назва: (2,4-диметил-5-ілоксол-5-іл)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}метанон</p> <p>Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А</p> <p>Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 2,4-диметил-5-карбонову кислоту</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 2,13-2,45 (м, 8H) 2,89-2,96 (м, 2H) 3,54-4,21 (м, 11H) 5,64-5,79 (м, 1H) 7,81-7,85 (м, 1H) 8,218-8,22 (м, 1H) 8,61-8,65 (м, 1H)</p>			
Приклад 41		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,69	MS: [M+H] ⁺ 507,1
<p>Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}тіазол-5-ілметанон</p> <p>Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А</p> <p>Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи тіазол-5-карбонову кислоту</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 2,15-2,42 (м, 2H) 2,88-2,97 (м, 2H) 3,53-3,61 (м, 2H) 3,67-4,11 (м, 7H) 4,15-4,24 (м, 2H) 5,67-5,79 (м, 1H) 7,81-7,88 (м, 1H) 8,18-8,23 (м, 1H) 8,35-8,45 (м, 1H) 8,60-8,66 (м, 1H) 9,22-9,29 (м, 1H)</p>			
Приклад 42		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,74	MS: [M+H] ⁺ 504,2
<p>Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(2-метил-2H-піразол-3-іл)метанон</p> <p>Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А</p> <p>Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 2,15-2,35 (м, 2H) 2,88-2,97 (м, 2H) 3,51-4,13 (м, 12H) 4,13-4,25 (м, 2H) 5,63-5,74 (м, 1H) 6,63-6,74 (м, 1H) 7,43-7,52 (м, 1H) 7,81-7,89 (м, 1H) 8,17-8,25 (м, 1H) 8,57-8,67 (м, 1H)</p>			

Приклад 43		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,47	MS: [M+H] ⁺ 507,2
Назва: 4-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоніл]піролідин-2-он			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 5-оксо-піролідин-3-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,10-2,43 (м, 4H) 2,89-2,96 (м, 2H) 3,35-3,79 (м, 9H) 3,90-3,94 (м, 3H) 4,15-4,20 (м, 2H) 5,60-5,73 (м, 1H) 7,53-7,62 (м, 1H) 7,81-7,87 (м, 1H) 8,17-8,22 (м, 1H) 8,60-8,64 (м, 1H)			
Приклад 44		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,63	MS: [M+H] ⁺ 501,2
Назва: ((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл]піридин-3-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи нікотинову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,11-2,37 (м, 2H) 2,87-2,99 (м, 2H) 3,51-4,13 (м, 9H) 4,13-4,29 (м, 2H) 5,60-5,75 (м, 1H) 7,43-7,53 (м, 1H) 7,81-8,04 (м, 2H) 8,17-8,28 (м, 1H) 8,53-8,82 (м, 3H)			
Приклад 45		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,36	MS: [M+H] ⁺ 490,2
Назва: (1H-імідазол-4-іл)-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл]метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 1H-імідазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,12-2,35 (м, 2H) 2,87-2,95 (м, 2H) 3,60-4,31 (м, 11H) 5,63-5,76 (м, 1H) 7,57-7,65 (м, 1H) 7,70-7,78 (м, 1H) 7,80-7,85 (м, 1H) 8,16-8,21 (м, 1H) 8,61-8,65 (м, 1H)			

Приклад 46		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,47	MS: [M+H] ⁺ 507,2
Назва: 5-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоніл}піролідин-2-он			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 5-окспіролідин-2-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298К) δ ч/млн 1,78-2,40 (м, 6H) 2,89-2,97 (м, 2H) 3,43-3,86 (м, 6H) 3,90-3,94 (м, 3H) 4,15-4,20 (м, 2H) 4,30-4,45 (м, 1H) 5,60-5,75 (м, 1H) 7,70-7,89 (м, 2H) 8,16-8,22 (м, 1H) 8,61-8,63 (м, 1H)			
Приклад 47		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,61	MS: [M+H] ⁺ 501,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}піридин-4-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи ізонікотинову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298К) δ ч/млн 2,12-2,36 (м, 2H) 2,86-2,99 (м, 2H) 3,46-3,81 (м, 5H) 3,84-4,13 (м, 4H) 4,14-4,28 (м, 2H) 5,59-5,74 (м, 1H) 7,44-7,56 (м, 2H) 7,82-7,91 (м, 1H) 8,18-8,27 (м, 1H) 8,52-8,72 (м, 3H)			
Приклад 48		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,62	MS: [M+H] ⁺ 518,2
Назва: (1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 1,3-диметил-1H-піразол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298К) δ ч/млн 2,13-2,35 (м, 5H) 2,89-2,97 (м, 2H) 3,53-4,06 (м, 12H) 4,14-4,22 (м, 2H) 5,64-5,72 (м, 1H) 7,80-7,88 (м, 1H) 7,99-8,11 (м, 1H) 8,16-8,22 (м, 1H) 8,58-8,66 (м, 1H)			

Приклад 49		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,51	MS: [M+H] ⁺ 490,1
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(1H-піразол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 1H-піразол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,12-2,39 (м, 2H) 2,87-2,97 (м, 2H) 3,43-4,11 (м, 9H) 4,12-4,22 (м, 2H) 5,63-5,79 (м, 1H) 7,78-7,94 (м, 2H) 8,10-8,25 (м, 3H) 8,59-8,68 (м, 1H)			
Приклад 51		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,72	MS: [M+H] ⁺ 506,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-карбонову кислоту			
Приклад 52		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,71	MS: [M+H] ⁺ 502,1
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-піразин-2-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи піразин-2-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,15-2,36 (м, 2H) 2,87-2,97 (м, 2H) 3,52-3,64 (м, 2H) 3,66-4,11 (м, 7H) 4,12-4,24 (м, 2H) 5,67-5,75 (м, 1H) 7,81-7,87 (м, 1H) 8,17-8,25 (м, 1H) 8,56-8,80 (м, 3H) 8,97-9,02 (м, 1H)			
Приклад 53		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,45	MS: [M+H] ⁺ 504,2

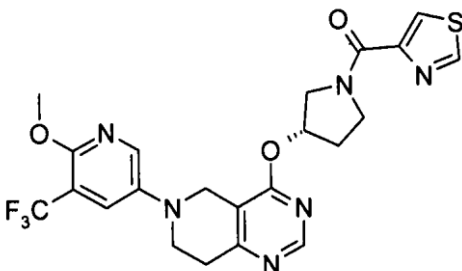
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 13 та стадію 2, спосіб 1b прикладу 1, з наступною стадією 1 прикладу 10, застосовуючи 1-метил-1H-імідазол-4-карбонову кислоту
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,07-2,36 (м, 2H) 2,82-3,05 (м, 2H) 3,20-4,43 (м, 14H) 5,60-5,74 (м, 1H) 7,59-7,72 (м, 2H) 7,78-7,87 (м, 1H) 8,14-8,21 (м, 1H) 8,59-8,66 (м, 1H)

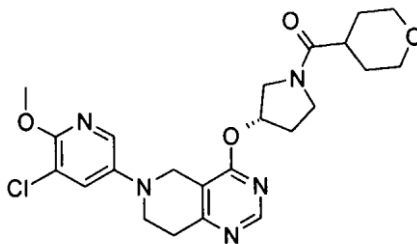


Приклад 54: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-піразол-4-іл)метанон

До суміші 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (одержували, застосовуючи стадію 1, приклад 91, з проміжної сполуки 13) (44 мг, 0,11 ммоль), 1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (15 мг, 0,12 ммоль), бензтриазол-1-олу (19 мг, 0,12 ммоль) у CH₂Cl₂ (1,0 мл) додавали EDC (34 мг, 0,18 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розподіляли між CH₂Cl₂ (10 мл) та насич. NaHCO₃ (водн.) (2,0 мл), та органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз. Концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією через Biotage[®] аміносилікагель, елюючи циклогексан/EtOAc, 100/0-0/100, отримуючи {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-піразол-4-іл)метанон у вигляді ліофілізованого порошку білого кольору (44 мг, 75 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d, 298K) δ ч/млн 2,26-2,45 (м, 2H) 3,04-3,10 (м, 2H) 3,49-3,57 (м, 2H) 3,89-4,00 (м, 7H) 4,01 (с, 3H) 4,10-4,18 (м, 2H) 5,78-5,83 (м, 1H) 7,60-7,62 (м, 1H) 7,76-7,89 (м, 2H) 8,04-8,07 (м, 1H) 8,61-8,66 (м, 1H) MS: [M+H]⁺=504,2, Rt⁽³⁾=1,59 хвил.

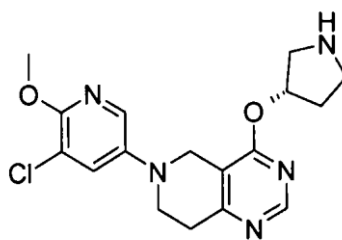
Приклад 55 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 54, застосовуючи підходящі вихідні речовини.

Приклад 55	Структура 	Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,77	MS: [M+H] ⁺ 507,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}тіазол-4-ілметанон			
Спосіб очищення: флеш-хроматографія на Biotage аміносилікагелі, елюючи циклогексан/EtOAc 100/0-0/100			
Одержували, застосовуючи тіазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d, 298K) δ ч/млн 2,29-2,40 (м, 2H) 3,05-3,12 (м, 2H) 3,49-3,56 (м, 2H) 3,80-4,45 (м, 9H) 5,80-5,86 (м, 1H) 7,60-7,62 (м, 1H) 8,04-8,18 (м, 1H) 8,21-8,25 (м, 1H) 8,64-8,68 (м, 1H) 8,79-8,84 (м, 1H)			



Приклад 56: {(S)-3-[6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон

До 6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (97 мг, 0,196 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали хлорангідрид кислоти, тетрагідро-2H-піран-4-карбонілхлорид (36,7 мг, 0,235 ммоль) та триетиламін (0,035 мл, 0,254 ммоль) при температурі 0-10 °C. Реакційну суміш перемішували при ~3 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Очищення препаративною обернено-фазовою Gilson ВЕРХ та наступна нейтралізація об'єднаних фракцій над PL-HCO_3 МР давали {(S)-3-[6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон (38 мг, 41 % вихід) у вигляді ліофілізованого порошку білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 -d, 298K) δ ч/млн 1,56-1,68 (м, 2H) 1,86-2,04 (м, 2H) 2,20-2,40 (м, 2H) 2,50-2,72 (м, 1H) 3,05-3,13 (м, 2H) 3,38-4,16 (м, 16H) 5,70-5,78 (м, 1H) 7,42-7,45 (м, 1H) 7,78-7,81 (м, 1H) 8,61-8,66 (м, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=474,2$, $\text{Rt}^{(2)}=1,52$ хвил.

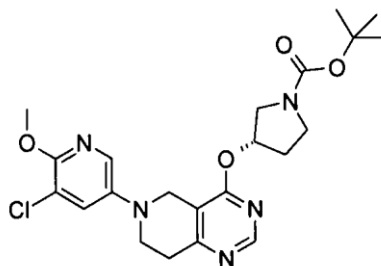


15

6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин

трет-Бутиловий ефір (S)-3-[6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоної кислоти (766,2 мг, 1,66 ммоль) розчиняли у $\text{TFA/CH}_2\text{Cl}_2$ (1/2) розчині та перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розводили CH_2Cl_2 , органічний шар промивали 1н. NaOH , потім сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали, отримуючи 6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=362,1$, $\text{Rt}^{(3)}=1,28$ хвил.

25

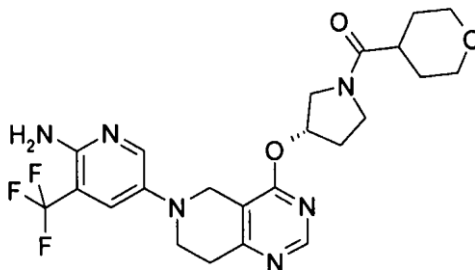


трет-бутиловий ефір (S)-3-[6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоної кислоти

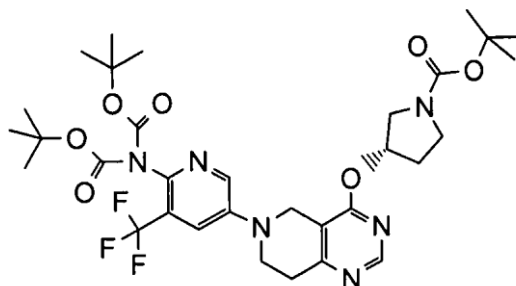
X-Phos (0,073 г, 0,154 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,100 г, 0,110 ммоль), $\text{NaO}^{\text{трет-Бу}}$ (0,395 г, 4,11 ммоль) та 5-бром-3-хлор-2-метоксипіридин (0,732 г, 3,29 ммоль) змішували та продували потоком аргону впродовж 10 хвил. До даної суміші додавали при кімнатній температурі розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-

30

- карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (2,15 г, 6,72 ммоль) у THF (6 мл), та реакційну суміш перемішували при 90 °С впродовж 3 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, додавали EtOAc, суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂/MeOH 99/1-95/5) забезпечувало одержання трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді піни жовтого кольору (0,766 г, 60 % вихід). LCMS: [M+H]⁺=462,1, Rt⁽³⁾=1,84 хвил.



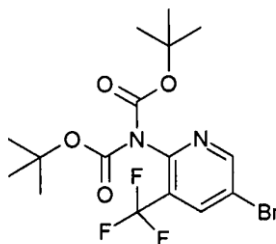
- Приклад 57: {(S)-3-[6-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон
До розчину (S)-трет-бутил 3-(6-(6-(бис(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)-піролідін-1 (120 мг, 0,18 ммоль) у CH₂Cl₂ (2,0 мл) додавали TFA (2,0 мл), та суміш витримували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Концентрували у вакуумі та елюювали через isolute[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2М аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи 5-[4-((S)-піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідро-5Н-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-іл)амін (61 мг, 90 % вихід). 5-[4-((S)-піролідін-3-ілокси)-7,8-дигідро-5Н-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл]-3-(трифторметил)піридин-2-іл)амін (30 мг, 0,079 ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (2,0 мл) та додавали одночасно порціями насич. NaHCO₃ (водн.) (2,0 мл) до енергійно перемішаного розчину тетрагідро-2Н-піран-4-карбонілхлориду (15 мг, 0,10 ммоль) у CH₂Cl₂ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Отриману у результаті двофазну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розводили CH₂Cl₂ (10 мл), та органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Очищення обернено-фазовою Gilson BEPX (спосіб А) та наступна нейтралізація об'єднаних фракцій елюванням через isolute[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2М аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи {(S)-3-[6-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон у вигляді порошку біло-жовтого кольору (19 мг, 50 % вихід) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 298K) δ ч/млн 1,56-1,72 (м, 2H) 1,87-2,03 (м, 2H) 2,23-2,74 (м, 3H) 3,04-3,14 (м, 2H) 3,48-4,13 (м, 12H) 5,15-5,43 (м, 2H, Ar-NH2) 5,73-5,79 (м, 1H) 7,55-7,64 (м, 1H) 7,93-8,02 (м, 1H) 8,61-8,67 (м, 1H). LCMS: [M+H]⁺=397,1, Rt⁽³⁾=1,32 хвил.



- (S)-трет-бутил 3-(6-(6-(бис(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-(трифторметил)-піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбоксилат
У скляну пробірку додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 7) (100 мг, 0,312 ммоль), 2-[5-бром-3-(трифторметил)-2-піридиніл]-, 1,3-бис(1,1-диметилетил) ефір імідодикарбонової

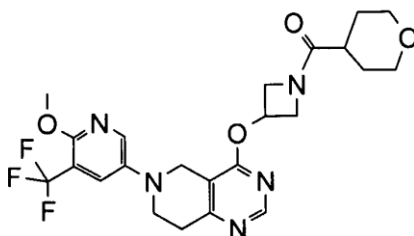
кислоти (138 мг, 0,312 ммоль), карбонат цезію (203 мг, 0,62 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (29 мг, 0,03 ммоль), X-Phos (51 мг, 0,11 ммоль) та безводний діоксан (2 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 1 години при 110 °С, та потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Охолоджували та розподіляли між CH_2Cl_2 (10 мл) та водою (2 мл) та фільтрували двофазну суміш через шар целіту. Органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Очищення обернено-фазовою Gilson BEPX (спосіб A) забезпечувало одержання трифторацетату (S)-трет-бутил 3-(6-(6-(бис(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-

(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбоксилату (у вигляді смоли жовтого кольору (120 мг, 48 % вихід). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=681,5$, $\text{Rt}^{(4)}=1,49$ хвил.



2-[5-бром-3-(трифторметил)-2-піридиніл]-, 1,3-біс(1,1-диметилетиловий) ефір імідодикарбонової кислоти

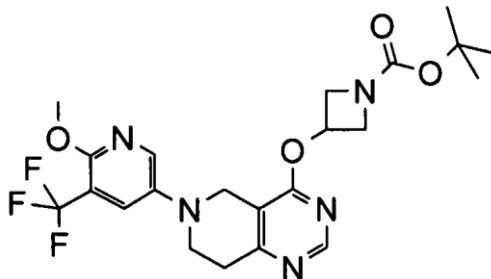
До 5-бром-3-(трифторметил)піридин-2-аміну (1,72 г, 7,14 ммоль), триетиламіну (0,995 мл, 7,14 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (20 мг, 0,164 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (3,89 г, 17,84 ммоль), та отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Упарювали досуха у вакуумі та розтирали у гептані (25 мл) впродовж 72 годин. Отриманий у результаті осад фільтрували та промивали гептаном (10 мл), отримуючи 2-[5-бром-3-(трифторметил)-2-піридиніл]-, 1,3-біс(1,1-диметилетиловий) ефір імідодикарбонової кислоти у вигляді твердого залишку бежевого кольору (2,23 г, 71 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 298K) 1,35 (с, 18H) 8,15 (д, 1H) 8,76 (д, 1H), LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=441/443,1$, $\text{Rt}^{(4)}=1,46$ хвил.



Приклад 58: {3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]азетидин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон

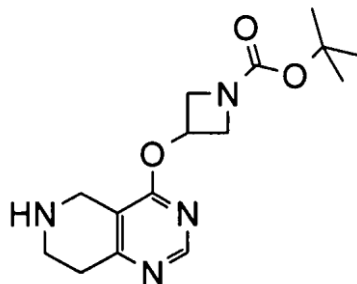
До трет-бутилового ефіру 3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]азетидин-1-карбонової кислоти (186 мг, 0,312 ммоль) у CH_2Cl_2 (2,0 мл) додавали TFA (1,0 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Упарювали у вакуумі, отримуючи дитрифторацетат 4-(азетидин-3-ілокси)-(6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину у вигляді смоли коричневого кольору (110 мг). До енергійно перемішаного розчину тетрагідро-2H-піран-4-карбонілхлориду (19 мг, 0,128 ммоль) у CH_2Cl_2 додавали одночасно порціями насич. NaHCO_3 (водн.) (2,0 мл) та розчин дитрифторацетату 4-(азетидин-3-ілокси)-(6-(6-метокси-5-трифторметил-піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (60 мг, 0,099 ммоль) у CH_2Cl_2 (2,0 мл) при кімнатній температурі. Отриману у результаті двофазну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розводили CH_2Cl_2 (10 мл), органічний шар відділяли, сушили (MgSO_4), концентрували у вакуумі та очищали обернено-фазовою Gilson BEPX (спосіб A) та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій елюванням через isolate® SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2M аміаком у метанолі. Основні

фракції концентрували у вакуумі, отримуючи {3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]азетидин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон у вигляді твердого залишку жовтого кольору (3,0 мг, 5 % вихід другої стадії) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 1,42-1,67 (м, 4H) 2,90-2,98 (м, 2H) 3,55-3,62 (м, 2H) 3,78-4,32 (м, 13H) 4,61-4,69 (м, 1H) 5,42-5,49 (м, 1H) 7,86-7,90 (м, 1H) 8,22-8,26 (м, 1H) 8,58-8,62 (с, 1H) LCMS: [M+H]⁺=494,6, Rt⁽⁷⁾=0,98 хвил.



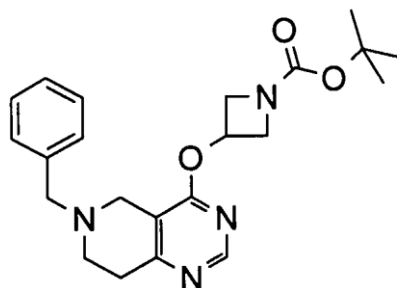
трет-бутиловий ефір 3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]азетидин-1-карбонової кислоти

10 У скляну пробірку додавали трет-бутиловий ефір 3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)азетидин-1-карбонової кислоти (110 мг, 0,359 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-(трифторметил)піридин (92 мг, 0,359 ммоль), карбонат цезію (234 мг, 0,718 ммоль), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (33 мг, 0,036 ммоль), X-Phos (58 мг, 0,122 ммоль) та безводний діоксан (2,0 мл). Пробірку продували потоком аргону впродовж 15 секунд та закривали кришкою. Суміш нагрівали при перемішуванні впродовж 1,5 годин при 110 °C, та потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розводили CH₂Cl₂ (50 мл), фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Очищали обернено-фазовою Gilson VERX (спосіб A), отримуючи трифторацетат трет-бутилового ефіру 3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]азетидин-1-карбонової кислоти у вигляді смоли коричневого кольору (186 мг, 87 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=482,3, Rt⁽⁷⁾=1,56 хвил.



трет-бутиловий ефір 3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)азетидин-1-карбонової кислоти

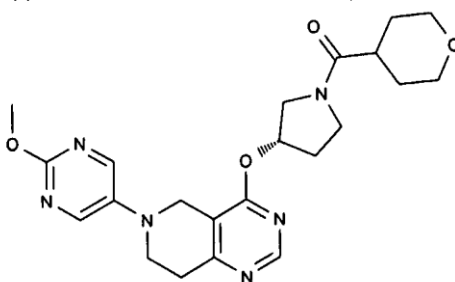
25 До розчину трет-бутилового ефіру 3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)азетидин-1-карбонової кислоти (425 мг, 1,07 ммоль) у MeOH (20 мл) додавали 20 % гідроксид паладію на вугіллі (90 мг), потім форміат амонію (473 мг, 7,51 ммоль), та суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували та фільтрували через шар целіту, промиваючи MeOH (20 мл), потім CH₂Cl₂ (20 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі та очищали флеш-хроматографією на силікагелі CH₂Cl₂/MeOH/0,88 NH₄OH, 100/0/0-90/10/1, отримуючи трет-бутиловий ефір 3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)азетидин-1-карбонової кислоти у вигляді смоли жовтого кольору (220 мг, 67 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=307,3, Rt⁽⁴⁾=0,81 хвил.



трет-бутиловий ефір 3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)азетидин-1-карбонової кислоти

трет-Бутиловий ефір 3-гідроксiazетидин-1-карбонової кислоти (217 мг, 1,25 ммоль) розчиняли у атмосфері аргону у THF (10 мл) та додавали NaH (58 мг, 1,44 ммоль). Отриману у результаті суспензію перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону впродовж 15 хвилин, з наступним додаванням розчину 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (250 мг, 0,963 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, гасили водою (20 мл) та розводили CH₂Cl₂. Органічний шар фільтрували через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі гептан/CH₂Cl₂, 50/50-0/100, потім EtOAc, забезпечувало одержання трет-бутилового ефіру 3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)азетидин-1-карбонової кислоти у вигляді смоли жовтого кольору (425 мг, 111 % вихід) LCMS: [M+H]⁺=397,4, R_t⁽⁴⁾=0,98 хвил.

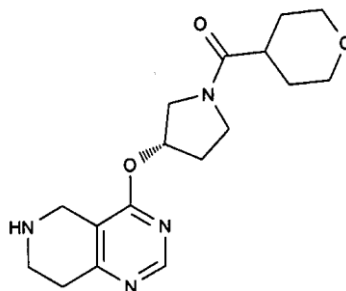
Приклад 59 одержували згідно із загальним способом, описаним на схемі 2.



Приклад 59: {(S)-3-[6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон

Стадія 4

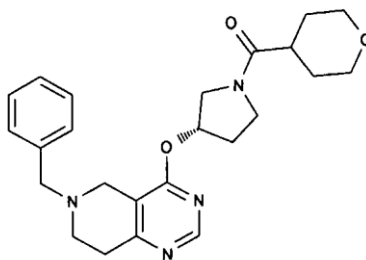
Суміш 5-бром-2-метоксипіримідину (0,218 ммоль), X-Phos (28,4 мг, 0,060 ммоль), Pd₂(dba)₃ (18,2 мг, 0,020 ммоль) та Cs₂CO₃ (129 мг, 0,397 ммоль) продували аргonom перед додаванням розчину (тетрагідропіран-4-іл)-[(S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]метанону у діоксані (2 мл). Реакційну суміш нагрівали при 120 °C впродовж 1 години у герметично закритій пробірці, охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через Hyflo. Відділений органічний шар промивали NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Очищення препаративною обернено-фазовою Gilson BPERX та нейтралізація об'єднаних фракцій пропусканням через SCX-2 картридж (картридж промивали ацетонітрилом, CH₂Cl₂ та MeOH, потім розчином NH₃ у MeOH 3,5н застосовували для вивільнення очікуваного продукту) давали {(S)-3-[6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон (18,7 мг, 21 % вихід) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d, 298K) δ ч/млн 1,62-1,70 (м, 2H) 1,87-2,01 (м, 2H) 2,20-2,41 (м, 2H) 2,49-2,71 (м, 1H) 3,07-3,19 (м, 2H) 3,37-4,19 (м, 16H) 5,76 (м, 1H) 8,32 (с, 2H) 8,65-8,67 (м, 1H). LCMS: [M+H]⁺=441,2, R_t⁽¹⁾=1,12 хвил.



(тетрагідропіран-4-іл)-[(S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]метанон

Стадія 3

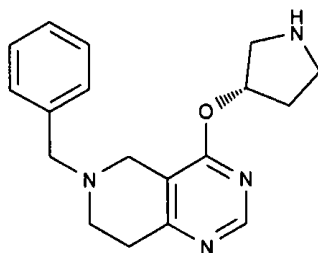
- 5 [(S)-3-(6-Бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]-
(тетрагідропіран-4-іл)метанон (10,9 г, 25,8 ммоль) розчиняли у метанолі (300 мл) та додавали
Pd(OH)₂ на вугіллі (2 г, 14,24 ммоль) та форміат амонію (3,35 г, 51,6 ммоль). Реакційну суміш
кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної
10 температури, реакційну суміш фільтрували та упарювали при високому вакуумі впродовж 2
годин, отримуючи (тетрагідропіран-4-іл)-[(S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-
ілокси)піролідин-1-іл]метанон (8,45 г, 95 % вихід) у вигляді піни світло-жовтого кольору. ¹H ЯМР
(400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 1,44-1,67 (м, 4H) 2,08-2,32 (м, 2H) 2,55-2,83 (м, 3H) 2,96 (т,
2H) 3,22-3,96 (м, 11H) 5,53-5,68 (м, 1H) 8,49-8,59 (м, 1H). LCMS: [M+H]⁺=333,5, Rt⁽⁶⁾=1,24 хвил.



- 15 [(S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]-
(тетрагідропіран-4-іл)метанон

Стадія 2

- До розчину 6-бензил-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (420
мг, 1,35 ммоль) у 4 мл CH₂Cl₂ додавали тетрагідропіран-4-карбонілхлорид (0,210 мл, 1,637
20 ммоль) та Et₃N (0,380 мл, 2,73 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній
температурі впродовж 30 хвилин, потім гасили H₂O, екстрагували CH₂Cl₂, фільтрували та
упарювали у вакуумі. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂/MeOH 95/5)
забезпечувало одержання [(S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-
ілокси)піролідин-1-іл]-(тетрагідропіран-4-іл)метанону (420 мг, 73 % вихід) у вигляді піни жовтого
25 кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 1,37-1,64 (м, 4H) 1,95-2,29 (м, 2H) 2,56-2,83
(м, 4H) 3,28-3,91 (м, 13H) 5,54-5,68 (м, 1H) 7,24-7,36 (м, 5H) 8,54-8,59 (м, 1H). LCMS:
[M+H]⁺=423,6, Rt⁽⁷⁾=0,68 хвил.



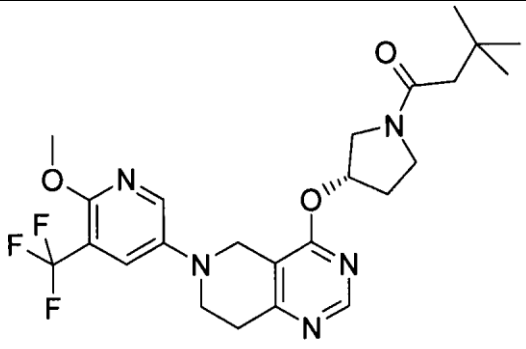
6-бензил-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин

Стадія 1

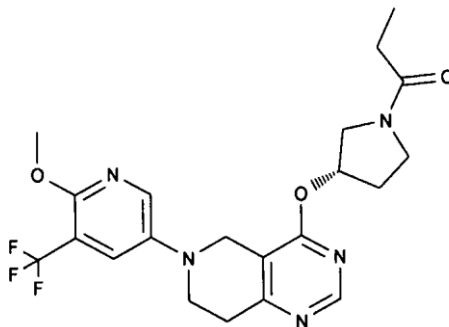
До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-карбонової кислоти (560 мг, 1,364 ммоль) у 2 мл CH_2Cl_2 додавали TFA (1,576 мг, 20,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, концентрували та потім елюювали через isolate SCX-2 картридж (10 г) для видалення надлишку TFA (i) MeOH, (ii) NH_3/MeOH , та основну фракцію упарювали у вакуумі, отримуючи 6-бензил-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (420 мг, кількісний вихід) у вигляді смоли жовтого кольору. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=311,2$, $\text{Rt}^{(3)}=0,11$ хвил.

Приклади 60-62 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 59, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

Приклад 60		$\text{Rt}^{(1)}$ (хвил.) 1,27	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460,2
Назва: [(S)-3-(6-хінолін-3-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)-піролідін-1-іл]-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 3-бромхінолін			
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$, 298K) δ ч/млн 1,60-1,72 (м, 3H) 1,89-2,04 (м, 2H) 2,24-2,46 (м, 2H) 2,53-2,73 (м, 1H) 3,08-3,21 (м, 2H) 3,39-3,52 (м, 2H) 3,67-4,11 (м, 8H) 4,20-4,40 (м, 2H) 5,73-5,83 (м, 1H) 7,47-7,62 (м, 3H) 7,73-7,80 (м, 1H) 8,02-8,14 (м, 1H) 8,62-8,68 (м, 1H) 8,86-8,91 (м, 1H)			
Приклад 61		$\text{Rt}^{(7)}$ (хвил.) 1,17	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508,7
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 1			
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 298K) δ ч/млн 1,50-1,66 (м, 4H) 2,07-2,46 (м, 2H) 2,60-2,80 (м, 1H) 2,88-2,97 (м, 2H) 3,30-3,95 (м, 13H) 4,08-4,23 (м, 2H) 5,59-5,74 (м, 1H) 7,79-7,85 (м, 1H) 8,16-8,23 (м, 1H) 8,60-8,65 (м, 1H)			

Приклад 62		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 2,11	MS: [M+H] ⁺ 494,2
Назва: 1-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл)-3,3-диметил-бутан-1-он			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи стадію 2 прикладу 59 та 3,3-диметилбутирилхлорид, з наступними стадіями 3-4 прикладу 59, застосовуючи проміжну сполуку 1			
¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 298K) δ ч/млн 1,00-1,12 (м, 9H) 2,13-2,35 (м, 4H) 3,08-3,15 (м, 2H) 3,45-3,93 (м, 6H) 4,02 (с, 3H) 4,03-4,15 (м, 2H) 5,72-5,79 (м, 1H) 7,57-7,62 (м, 1H) 8,03-8,07 (м, 1H) 8,64-8,69 (м, 1H)			

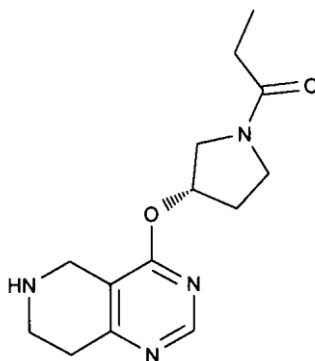
Приклад 63 одержували згідно із загальним способом, описаним на схемі 2.



5 Приклад 63: 1-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл]пропан-1-он

Стадія 3

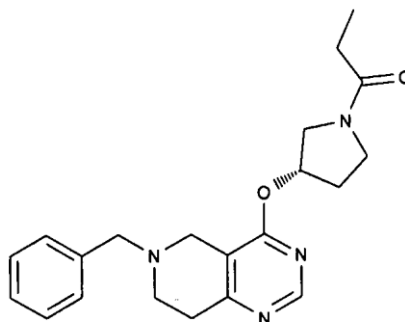
1-((S)-3-(5,6,7,8-Тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідін-1-іл]пропан-1-он (47,8 мг, 0,173 ммоль), X-Phos (28 мг, 0,059 ммоль) та Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (17,90 мг, 0,017 ммоль) змішували та продували аргонном впродовж декількох хвилин перед додаванням дегазованого діоксану. Потім додавали до реакційної суміші 5-бром-2-метокси-3-трифторметилпіридин (проміжна сполука 1) (54,5 мг, 0,213 ммоль) та Cs₂CO₃ (113 мг, 0,346 ммоль), та отриману у результаті суміш продували аргонном та нагрівали при 150 °C впродовж 30 хвил. у герметичній пробірці. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через Hyflo та упарювали. Очищення препаративною обернено-фазовою Gilson BEPX та наступна нейтралізація об'єднаних фракцій над PL-HCO₃ MP забезпечувало одержання 1-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл]пропан-1-ону (26 мг, 33 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 298K) δ ч/млн 0,94-1,00 (м, 3H) 2,05-2,17 (м, 4H) 2,95-3,0 (м, 2H) 3,45-3,97 (м, 9H) 4,07-4,11 (м, 2H) 5,58-5,72 (м, 1H) 7,81-7,86 (м, 1H) 8,18-8,23 (м, 1H) 8,62 (с, 1H). MS: [M+H]⁺=452,2, Rt⁽¹⁾=1,74 хвил.



1-[(S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]-пропан-1-он

Стадія 2

- 5 Pd(OH)₂ (150 мг, 1,070 ммоль) поміщали у круглодонну колбу та продували у атмосфері аргону впродовж 5 хвилин. Додавали розчин 1-[(S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]пропан-1-ону (560 мг, 1,528 ммоль) у 22 мл MeOH, з наступним додаванням формиату амонію (482 мг, 7,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні (70 °C) впродовж 2 годин. Суміш фільтрували через шар целіту та сушили при високому вакуумі, отримуючи 1-[(S)-3-(5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]-пропан-1-он. Без додаткового очищення (m=420 мг, кількісний вихід). MS: [M+H]⁺=277,5, Rt⁽⁶⁾=0,71 хвил.

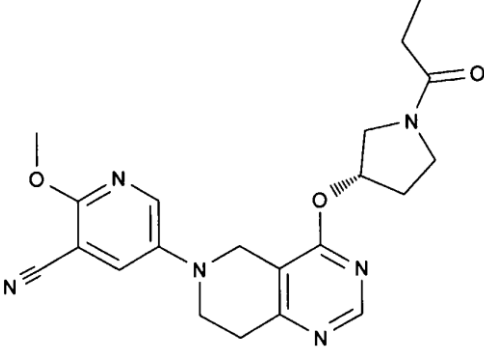


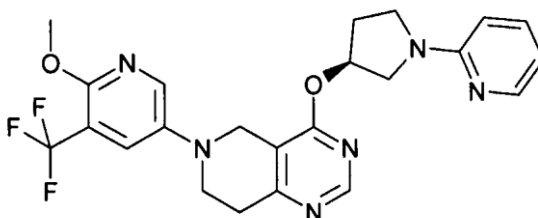
1-[(S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]пропан-1-он

- 15 Стадія 1

- До розчину 1-((S)-3-гідроксіпіролідин-1-іл)пропан-1-ону (проміжна сполука 2) (358 мг, 2,503 ммоль) у 5 мл THF додавали NaN (108 мг, 2,70 ммоль) у атмосфері Ar. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин, потім додавали 6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (500 мг, 1,925 ммоль) та 5 мл THF та перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Реакцію гасили H₂O та екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та упарювали досуха. Залишок очищали флеш-хроматографією, застосовуючи Isco Companion систему (12 г SiO₂) CH₂Cl₂/MeOH(95/5). Зібрані фракції змішували, упарювали та сушили при високому вакуумі, отримуючи 1-[(S)-3-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл]пропан-1-он. (m=560 мг, вихід 78 %). MS: [M+H]⁺=367,6, Rt⁽⁷⁾=0,64 хвил.

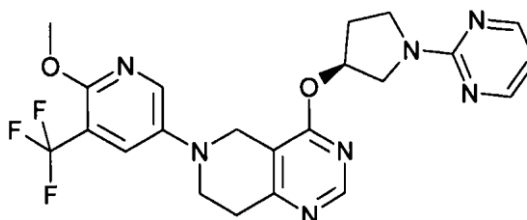
Приклад 64 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 63, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

Приклад 64		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,46	MS: [M+H] ⁺ 409,2
Назва: 2-метокси-5-[4-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-7,8-дигідро-5H-піридо[4,3-d]піримідин-6-іл]нікотинонітрил			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А Одержували, застосовуючи стадію 3 прикладу 59 та 5-бром-2-метоксинікотинонітрил			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 0,95-1,02 (м, 3H) 2,10-2,35 (м, 5H) 2,89-2,98 (м, 2H) 3,40-3,90 (м, 5H) 3,93 (с, 3H) 4,16 (с, 2H) 5,58-5,71 (м, 1H) 8,08-8,10 (м, 1H) 8,24-8,28 (м, 1H) 8,61 (м, 1H)			



Приклад 65: 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-1-піридин-2-ілпіролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин

У скляну пробірку додавали дигідрохлорид 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину (одержували, застосовуючи стадію 1 прикладу 91 з проміжної сполуки 13) (75 мг, 0,16 ммоль), 2-бромпіридин (1 мл, 10,25 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (0,14 мл, 0,80 ммоль). Пробірку закривали кришкою, та суміш нагрівали у НВЧ-печі при 160°C впродовж 20 хвил. Очищення обернено-фазовою Gilson ВЕРХ (спосіб А) та наступна нейтралізація об'єднаних фракцій над PL-HCO₃ МР забезпечували одержання 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-1-піридин-2-ілпіролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину у вигляді твердого залишку світло-коричневого кольору (19 мг, 25 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 2,24-2,44 (м, 2H) 2,92 (т, 2H) 3,47-3,69 (м, 5H) 3,77-3,85 (м, 1H) 3,88-3,93 (м, 3H) 4,12-17 (м, 2H) 5,73-5,81 (м, 1H) 6,40-6,52 (д, 1H) 6,56-6,58 (м, 1H) 7,43-7,54 (м, 1H) 7,77-7,84 (м, 1H) 8,02-8,09 (м, 1H) 8,13-8,20 (м, 1H) 8,61-8,66 (м, 1H). LCMS: [M+H]⁺=473,0, Rt⁽⁴⁾=0,85 хвил.

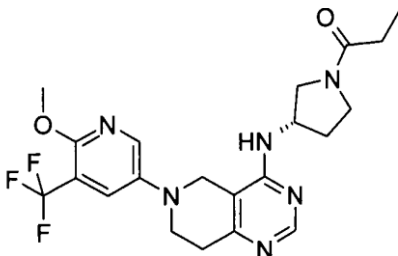


Приклад 66: 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-1-піримідин-2-ілпіролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин

У скляну пробірку додавали дигідрохлорид 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину (одержували, застосовуючи стадію 1 прикладу 91 з проміжної сполуки 13) (75 мг, 0,16 ммоль), 2-бромпіримідин (55 мг, 0,342 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (0,15 мл, 0,85 ммоль). Пробірку закривали кришкою, та суміш нагрівали у НВЧ-печі при 160°C впродовж 20 хвил. Очищення обернено-фазовою Gilson ВЕРХ

(спосіб А) та наступна нейтралізація об'єднаних фракцій над PL-HCO_3 МР забезпечували одержання 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-1-піримідин-2-ілпіролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину у вигляді твердого залишку коричневого кольору (17 мг, 21 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , 298K) δ ч/млн 2,23-2,43 (м, 2H) 2,85-2,99 (т, 2H) 3,22-3,94 (м, 9H) 4,08-4,27 (м, 2H) 5,70-5,80 (м, 1H) 6,56-6,66 (т, 1H) 7,76-7,87 (м, 1H) 8,12-8,27 (м, 1H) 8,28-8,42 (м, 2H) 8,59-8,68 (м, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=474,2$, $\text{Rt}^{(1)}=1,91$ хвил.

Приклад 67 одержували згідно із загальним способом, описаним на схемі 4.



Приклад 67: 1-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-іл}пропан-1-он

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 24) (13,4 г, 27,1 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл) додавали TFA (41,8 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Концентрували у вакуумі та розподіляли між 2M NaOH (водн.) (300 мл) та CH_2Cl_2 (200 мл). Органічний шар відділяли, та водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (2×200 мл). Органічні шари змішували, сушили (MgSO_4) та упарювали у вакуумі, отримуючи піну коричневого кольору. Піну розчиняли у CH_2Cl_2 (50 мл) та додавали одночасно порціями насич. NaHCO_3 (водн.) (50 мл) до енергійно перемішаного розчину пропіонілхлориду (2,63 г, 28,5 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) при кімнатній температурі. Отриману у результаті двофазну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Додавали додаткову кількість пропіонілхлориду (0,566 г, 6,12 ммоль) та продовжували енергійне перемішування впродовж 20 хвил. Органічний шар відділяли, та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (100 мл). Органічні шари змішували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі, отримуючи смолу коричневого кольору. Смолу перемішували у EtOAc (100 мл), та отриманий у результаті твердий залишок фільтрували (9,4 г). Маточні розчини концентрували у вакуумі та очищали колонковою хроматографією через Biotage[®] аміносилікагель, елюючи EtOAc/MeOH, 100/0-90/10, отримуючи піну жовтого кольору, яку потім перемішували у EtOAc (20 мл), та отриманий у результаті твердий залишок фільтрували (870 мг). Обидві порції твердих речовин змішували та перемішували у киплячому EtOAc (50 мл) впродовж 1 години. Фільтрували, отримуючи 1-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-іл}пропан-1-он у вигляді безбарвного твердого залишку (9,42 г, 76 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , 298K) δ ч/млн 0,95-1,05 (м, 3H) 1,87-2,32 (м, 4H) 2,77-2,86 (м, 2H) 3,25-3,88 (м, 6H) 3,93 (с, 3H) 3,98 (с, 2H) 4,55-4,80 (м, 1H) 6,70-6,80 (м, 1H, N-H) 7,86-7,92 (м, 1H) 8,27-8,33 (м, 1H) 8,33-8,37 (м, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=451,0$, $\text{Rt}^{(6)}=1,49$ хвил.

Альтернативне одержання сполуки прикладу 67

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 24) (29,04 г, 58,73 ммоль) у 2-Ме-THF (100 мл) додавали по краплям до водного HCl розчину (150 мл, 31 %) впродовж 15 хвил. Реакційну суміш розподіляли між водою (300 мл) та ізопропілацетатом (100 мл), та верхній органічний шар відкидали. Водну фазу розподіляли між 25 % NaOH (водн.) (200 г) та 2-Ме-THF (200 мл), та органічний шар збирали та сушили. Триетиламін (16,32 мл, 117,48 ммоль) додавали до органічного шару, з наступним додаванням по краплям пропіонілхлориду (6,0 г, 64,6 ммоль) при 0°C. Отриману у результаті суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш промивали водою (110 мл), та отриманий у результаті органічний шар концентрували у вакуумі, отримуючи смолу коричневого кольору. Залишок перекристалізовували з ізопропанолу та метил трет-бутилового ефіру, отримуючи 1-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідін-1-іл}пропан-1-он у вигляді безбарвного твердого залишку (17,2 г, 65 % вихід).

Кристалізація сполуки прикладу 67 нагріванням у ацетонітрилі/воді

- 2,0 г сполуки прикладу 67 (4,440 моль) розчиняли у 10 мл ацетонітрилу та 0,5 мл води при 75 °С. Розчин охолоджували до кімнатної температури впродовж 30 хвилин, отримуючи у результаті суспензію. Суміш перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Кристали збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали 2 рази 1 мл ацетонітрилу та потім сушили впродовж 16 годин при 24 °С та приблизно 10 мбар вакуумі. Елементний аналіз речовини показав безводну форму.

Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми безводної форми сполуки прикладу 67 (спосіб X1):

2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
7,9	31
9,6	88
11,5	29
13,4	8
15,2	7
15,9	100
16,8	57
17,6	9
18,7	20
20,0	8
20,6	40
22,0	32
22,4	53
22,7	26
23,4	17
23,9	23
24,5	41
25,1	20
25,8	13
26,7	31

Одержання фосфатної солі сполуки прикладу 67

- 2,0 г сполуки прикладу 67 (4,440 моль) розчиняли у 10 мл ацетонітрилу та 0,5 мл води при 75 °С. Додавали 512 мг ортофосфорної кислоти 85 % (4,440 моль) при 70 °С. Кристалізація протікала швидко при 70 °С. Суспензію охолоджували до кімнатної температури впродовж 30 хвилин. Суспензію розводили 10 мл ацетонітрилу та перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Кристали збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали 3 рази 1 мл ацетонітрилу та потім сушили впродовж 16 годин при 24 °С та приблизно 10 мбар вакуумі. Елементний аналіз фосфатної солі показав 1:1 (безводну) форму.

Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми фосфатної солі сполуки прикладу 67 (спосіб X1):

2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
5,2	51
9,8	56
10,3	19
11,6	100
14,9	14
15,5	48
15,9	11
16,6	65
19,5	54
20,7	62
21,5	10
22,1	21
23,3	57
25,8	18
26,4	29
27,2	20
28,2	13

Одержання гідрохлоридної солі сполуки прикладу 67

2,0 г сполуки прикладу 67 (4,440 моль) розчиняли у 20 мл ацетонітрилу та 1,0 мл води при 70 °С. Додавали 459 мг 37 % хлористоводневої кислоти (4,440 моль) при 70 °С. Кристалізація протікала швидко при 70 °С. Суспензію охолоджували до кімнатної температури впродовж 30 хвилин та перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Кристали збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали 3 рази 1 мл ацетонітрилу та потім сушили впродовж 16 годин при 24 °С та приблизно 10 мбар вакуумі. Елементний аналіз HCl солі показав 1:1 (безводну) форму.

Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми гідрохлоридної солі сполуки прикладу 67 (спосіб X1):

2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
5,6	100
11,0	18
11,3	42
11,8	12
14,7	33
17,1	13
18,7	19
19,4	29
22,0	23
22,6	28
23,1	50
23,7	28
24,9	29
25,5	15

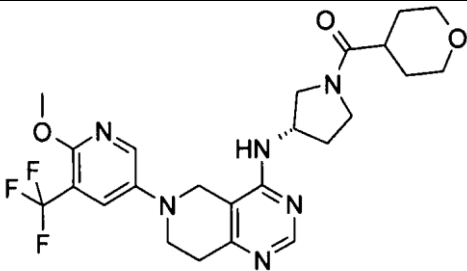
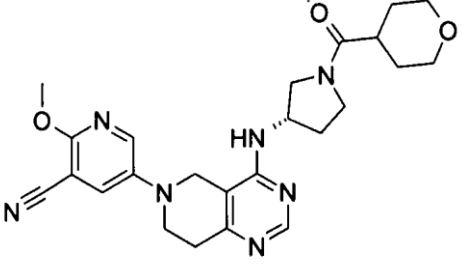
Одержання гіпуратної солі сполуки прикладу 67

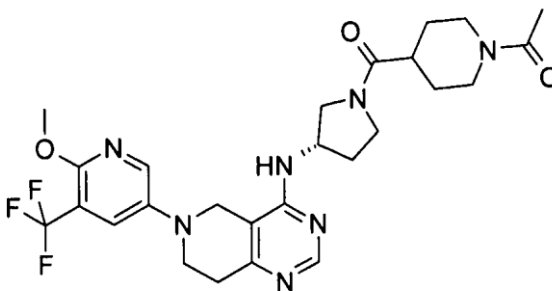
0,4 г сполуки прикладу 67 (0,888 ммоль) розчиняли в 8 мл ацетонітрилу та 0,2 мл води при 70 °С. Додавали 167 мг гіпурової кислоти (0,888 ммоль) при 70 °С. Розчин охолоджували до кімнатної температури впродовж 30 хвилин. Кристалізація протікала при 40 °С. Суспензію перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Кристали збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали 3 рази 1 мл ацетонітрилу та потім сушили впродовж 16 годин при 50 °С та приблизно 10 мбар вакуумі.

Перелік найбільш репрезентативних піків з порошкової рентгенівської дифрактограми гіпуратної солі сполуки прикладу 67 (спосіб X1):

2-Тета у градусах	Інтенсивність у %
5,2	76
7,5	100
10,3	60
10,9	63
11,8	9
13,1	16
16,1	44
16,7	26
17,7	49
18,4	38
21,2	49
23,2	74
24,2	67
26,2	28

Приклади 68-69 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 67, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

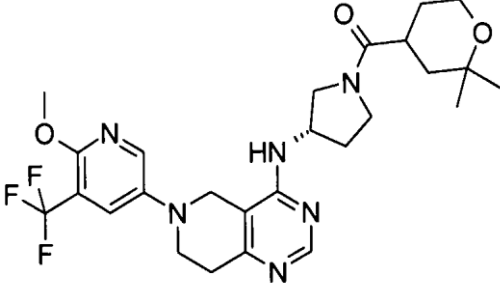
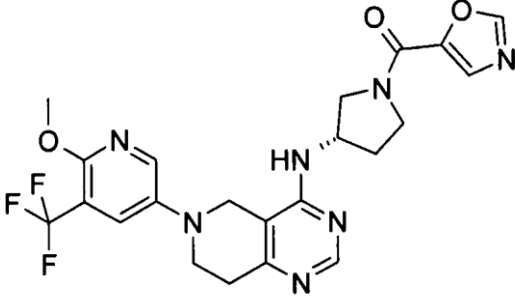
Приклад 68		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,26	MS: [M+H] ⁺ 507,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи тетрагідропіран-4-карбонілхлорид			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,48-1,67 (м, 4H) 1,88-2,35 (м, 2H) 2,59-2,87 (м, 3H) 3,26-4,03 (м, 15H) 4,56-4,83 (м, 1H) 6,82-6,92 (м, 1H, N-H) 7,86-7,90 (м, 1H) 8,26-8,32 (м, 1H) 8,37-8,42 (м, 1H)			
Приклад 69		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,06	MS: [M+H] ⁺ 464,2
Назва: 2-метокси-5-{4-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-іламіно]-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл}нікотинонітрил			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 25 та тетрагідропіран-4-карбонілхлорид			
¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄ , 298K) δ ч/млн 1,59-1,86 (м, 4H) 2,07-2,47 (м, 2H) 2,75-2,98 (м, 3H) 3,44-4,13 (м, 15H) 4,64-5,24 (м, 1H, сигнал, прихований піком води) 7,94-7,99 (м, 1H) 8,20-8,26 (м, 1H) 8,33-8,39 (м, 1H)			

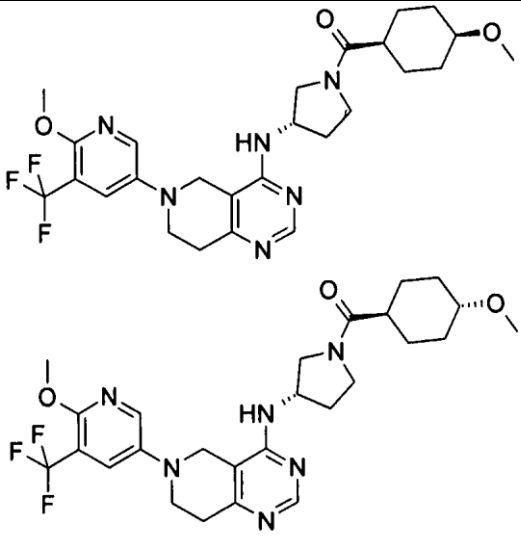
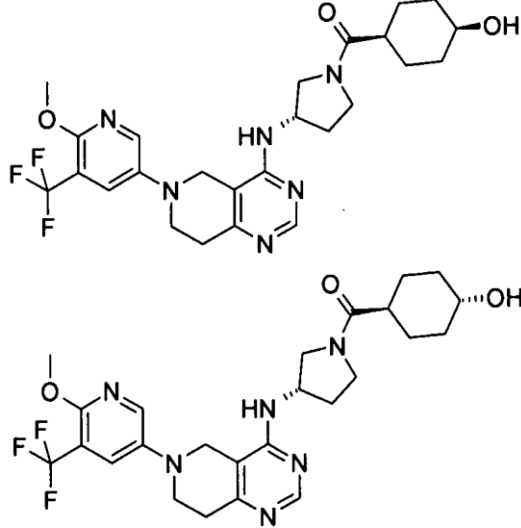


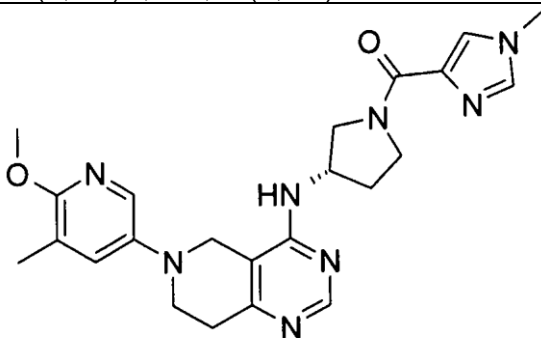
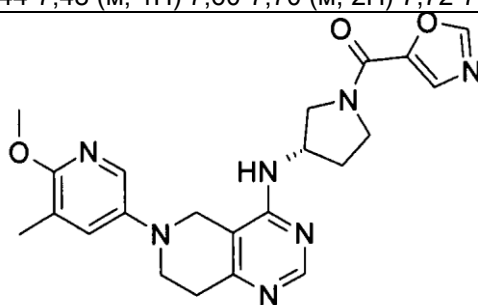
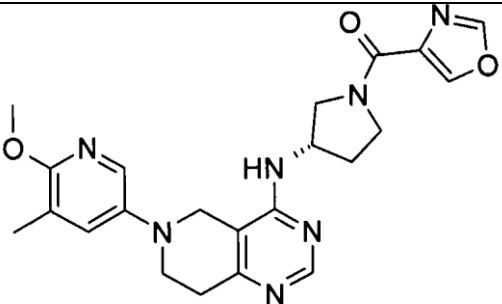
Приклад 70: 1-(4-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-карбоніл}піперидин-1-іл)-етанон трет-Бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 24) (160 мг, 0,32 ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (2,0 мл) та додавали TFA (1,0 мл). Отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім упарювали у вакуумі, отримуючи дитрифторацетат [6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іл]-(S)-піролідин-3-іламіну у вигляді смоли коричневого кольору (160 мг), яку застосовували без додаткового очищення. До дитрифторацетату [6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іл]-(S)-піролідин-3-іламіну (40 мг, 0,06 ммоль) додавали 1-ацетилпіперидин-4-карбонову кислоту (12 мг, 0,07 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (0,05 мл, 0,26 ммоль), CH₂Cl₂ (3,0 мл) та потім HBTU (29 мг, 0,08 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин та потім розподіляли між CH₂Cl₂ (10 мл) та водою (5 мл). Органічний шар фільтрували через пробірку для розділення фаз та упарювали у вакуумі. Здійснювали очищення обернено-фазовою Gilson

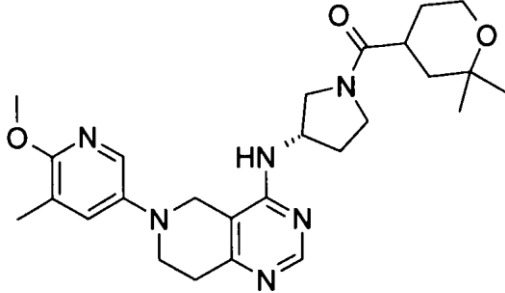
ВЕРХ (спосіб А) та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій елюванням через isolate® SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2М аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи 1-(4-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-карбоніл)піперидин-1-іл)етанон у вигляді твердого залишку блідо-жовтого кольору (19 мг, 50 % вихід для другої стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 1,20-1,70 (м, 4H) 1,79-2,35 (м, 5H) 2,53-2,85 (м, 4H) 3,04-3,14 (м, 1H) 3,35-4,79 (м, 14H) 6,80-6,87 (м, 1H, N-H) 7,87-7,91 (м, 1H) 8,26-8,31 (м, 1H) 8,35-8,41 (м, 1H). LCMS: [M+H]⁺=548,2, Rt⁽¹⁾=1,22 хвил.

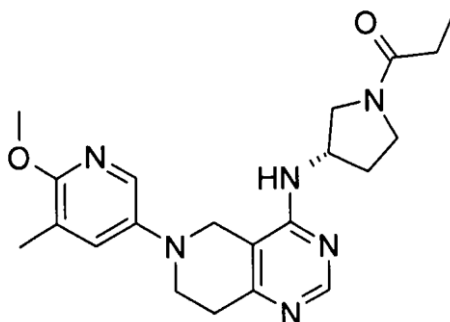
Приклади 71-80 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 70, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

Приклад 71		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,40	MS: [M+H] ⁺ 535,3
Назва: (2,2-диметилтетрагідропіран-4-іл)-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметил-піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи 2,2-диметилтетрагідропіран-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,05-1,20 (м, 6H) 1,30-1,58 (м, 4H) 1,86-2,35 (м, 2H) 2,70-2,90 (м, 3H) 3,34-4,03 (м, 13H) 4,55-4,80 (м, 1H) 6,67-6,76 (м, 1H, N-H) 7,86-7,89 (м, 1H) 8,26-8,31 (м, 1H) 8,32-8,37 (м, 1H)			
Приклад 72		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,22	MS: [M+H] ⁺ 490,1
Назва: ((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл)оксазол-5-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи оксазол-5-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,89-2,39 (м, 2H) 2,78-2,86 (м, 2H) 3,50-4,20 (м, 11H) 4,65-4,84 (м, 1H) 6,75-6,83 (м, 1H, N-H) 7,75-7,83 (м, 1H) 7,86-7,92 (м, 1H) 8,26-8,32 (м, 1H) 8,35-8,38 (м, 1H) 8,55-8,60 (м, 1H)			

<p>Приклад 73 Приклад 74</p>		<p>Rt⁽¹⁾ (хвил.) 1,38 (ізомер 1) 1,48 (ізомер 2) цис/ транс не визначені</p>	<p>MS: [M+H]⁺ 535,2 (ізомер 1) 535,2 (ізомер 2)</p>
<p>Назва: ((S)-3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)((1R, 4R)-4-метокси-циклогексил)метанон ((S)-3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)((1R, 4S)-4-метоксициклогексил)метанон</p>			
<p>Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А Одержували, застосовуючи 4-метоксициклогексанкарбонову кислоту (суміш цис/транс)</p>			
<p>¹H ЯМР (ізомер 1 цис/транс не визначено) (400 МГц, ДМСО-d₆, 298К) δ ч/млн 1,04-1,47 (м, 4H) 1,64-2,45 (м, 7H) 2,77-2,86 (м, 2H) 3,00-3,77 (м, 10H) 3,87-4,03 (м, 5H) 4,53-4,80 (м, 1H) 6,67-6,78 (м, 1H, N-H) 7,85-7,91 (м, 1H) 8,26-8,32 (м, 1H) 8,33-8,38 (м, 1H) ¹H ЯМР (ізомер 2 цис/транс не визначено) (400 МГц, ДМСО-d₆, 298К) δ ч/млн 1,32-1,48 (м, 4H) 1,55-2,50 (м, 7H) 2,78-2,84 (м, 2H) 3,01-3,77 (м, 10H) 3,87-4,03 (м, 5H) 4,53-4,80 (м, 1H) 6,67-6,78 (м, 1H, N-H) 7,85-7,91 (м, 1H) 8,26-8,32 (м, 1H) 8,33-8,38 (м, 1H)</p>			
<p>Приклад 75 Приклад 76</p>		<p>Rt⁽¹⁾ (хвил.) 1,18 (ізомер 1) 1,29 (ізомер 2) цис/ транс не визначені</p>	<p>MS: [M+H]⁺ 521,2 (ізомер 1) 521,2 (ізомер 2)</p>
<p>Назва: ((1S, 4R)-4-гідроксициклогексил)((S)-3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)-піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)-метанон ((1R, 4S)-4-гідроксициклогексил)((S)-3-(6-(6-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)метанон</p>			
<p>Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А Одержували, застосовуючи 4-гідроксициклогексанкарбонову кислоту (суміш цис/транс)</p>			
<p>¹H ЯМР (ізомер 1 цис/транс не визначено) (400 МГц, ДМСО-d₆, 298К) δ ч/млн 1,06-1,44 (м, 4H) 1,57-2,86 (м, 9H) 3,01-3,76 (м, 7H) 3,88-4,03 (м, 5H) 4,50-4,78 (м, 2H) 6,68-6,78 (м, 1H, N-H) 7,86-7,91 (м, 1H) 8,26-8,32 (м, 1H) 8,33-8,39 (м, 1H)</p>			

¹ H ЯМР (ізомер 2 цис/транс не визначено) (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298К) δ ч/млн 1,28-1,52 (м, 4H) 1,59-2,85 (м, 9H) 3,03-3,83 (м, 8H) 3,88-4,03 (м, 5H) 4,55-4,79 (м, 1H) 6,68-6,77 (м, 1H, N-H) 7,85-7,91 (м, 1H) 8,26-8,32 (м, 1H) 8,33-8,39 (м, 1H)			
Приклад 77		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 0,89	MS: [M+H] ⁺ 449,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 20 та 1-метил-1H-імідазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄ , 298K) δ ч/млн 2,07-2,44 (м, 5H) 2,86-2,95 (м, 2H) 3,44-4,43 (м, 14H) 4,77-4,87 (м, 1H) 7,44-7,48 (м, 1H) 7,60-7,70 (м, 2H) 7,72-7,79 (м, 1H) 8,32-8,41 (м, 1H)			
Приклад 78		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 0,99	MS: [M+H] ⁺ 436,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}оксазол-5-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 20 та оксазол-5-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,95-2,35 (м, 5H) 2,74-2,83 (м, 2H) 3,35-4,20 (м, 11H) 4,62-4,83 (м, 1H) 6,73-6,81 (м, 1H) 7,44-7,49 (м, 1H) 7,75-7,85 (м, 2H) 8,33-8,38 (м, 1H) 8,54-8,59 (м, 1H)			
Приклад 79		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,01	MS: [M+H] ⁺ 436,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}оксазол-4-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 20 та оксазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,93-2,35 (м, 5H) 2,75-2,82 (м, 2H) 3,38-4,27 (м, 11H) 4,61-4,78 (м, 1H) 6,74-6,80 (м, 1H) 7,45-7,49 (м, 1H) 7,78-7,84 (м, 1H) 8,32-8,37 (м, 1H) 8,47-8,53 (м, 1H) 8,61-8,66 (м, 1H)			

Приклад 80		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,18	MS: [M+H] ⁺ 481,3
Назва: (2,2-диметилтетрагідропіран-4-іл)-((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 20 та 2,2-диметилтетрагідропіран-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,05-1,22 (м, 6H) 1,30-1,58 (м, 4H) 1,90-2,29 (м, 5H) 2,75-2,85 (м, 3H) 3,35-3,77 (м, 7H) 3,82 (с, 3H) 3,87-3,97 (м, 3H) 4,54-4,79 (м, 1H) 6,66-6,75 (м, 1H) 7,47 (д, 1H) 7,81 (д, 1H) 8,35 (д, 1H)			

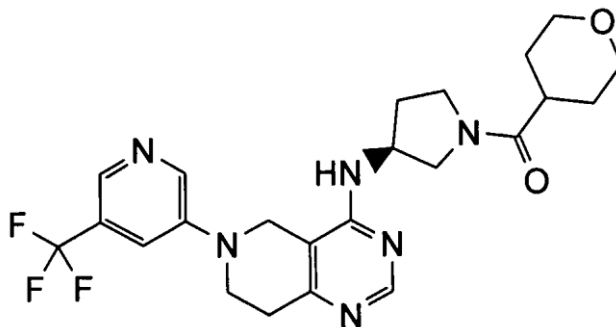


Приклад 81: 1-((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл)пропан-1-он

До розчину трифторацетату трет-бутилового ефіру (S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 20) (60 мг, 0,11 ммоль) у CH₂Cl₂ (2,0 мл) додавали TFA (2,0 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Концентрували у вакуумі, отримуючи дитрифторацетат [6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іл]-((S)-піролідин-3-іл)аміну (60 мг). Дитрифторацетат [6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іл]-((S)-піролідин-3-іл)аміну (30 мг, 0,053 ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (2,0 мл) та додавали одночасно порціями насич. NaHCO₃ (водн.) (2,0 мл) до енергійно перемішаного розчину пропіонілхлориду (7 мг, 0,07 ммоль) у CH₂Cl₂ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Отриману у результаті двофазну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвил. Розводили CH₂Cl₂ (10 мл) та насич. NaHCO₃ (водн.) (2,0 мл). Органічний шар відділяли фільтрацією через пробірку для розділення фаз та концентрували у вакуумі. Здійснювали очищення обернено-фазовою Gilson BEPX (спосіб А) та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій елююванням через isolate[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2M аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи 1-((S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл)пропан-1-он у вигляді безбарвного порошку (7 мг, 21 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, 298K) δ ч/млн 1,20-1,28 (м, 3H) 2,04-2,44 (м, 7H) 2,88-2,94 (м, 2H) 3,48-4,04 (м, 11H) 4,73-4,88 (м, 1H) 7,44-7,48 (м, 1H) 7,73-7,77 (м, 1H) 8,34-8,38 (м, 1H). LCMS: [M+H]⁺=397,1, Rt⁽³⁾=1,32 хвил.

Приклади 82-83 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 81, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

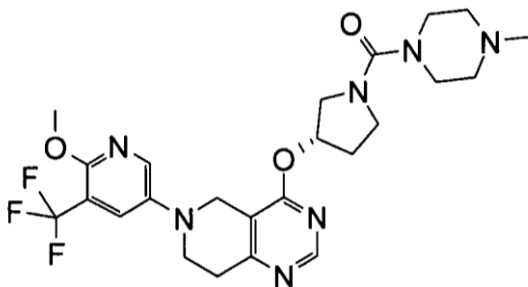
Приклад 82		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,13	MS: [M+H] ⁺ 473,2
Назва: {(S)-3-[6-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 21 та тетрагідропіран-4-карбонілхлорид			
¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄ , 298K) δ ч/млн 1,58-1,87 (м, 4H) 2,04-2,45 (м, 2H) 2,73-2,96 (м, 3H) 3,39-4,14 (м, 15H) 4,71-4,90 (м, 1H) 7,67-7,74 (м, 1H) 7,88-7,93 (м, 1H) 8,34-8,39 (м, 1H)			
Приклад 83		Rt ⁽⁷⁾ (хвил.) 0,86	MS: [M+H] ⁺ 453,6
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А, потім спосіб С			
Одержували, застосовуючи проміжну сполуку 20 та тетрагідропіран-4-карбонілхлорид			
¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,57-1,88 (м, 4H) 2,04-2,45 (м, 5H) 2,73-2,96 (м, 3H) 3,37-4,12 (м, 15H) 4,73-4,88 (м, 1H) 7,45-7,48 (м, 1H) 7,73-7,77 (м, 1H) 8,36-8,39 (м, 1H)			



Приклад 84: (тетрагідропіран-4-іл)-{(S)-3-[6-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}метанон

- До 6-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-олу (проміжна сполука 19) (59 мг) у ацетонітрилі (1,0 мл) додавали BOP (114 мг, 0,258 ммоль) та DBU (0,060 мл, 0,398 ммоль). Отриманий у результаті розчин витримували при кімнатній температурі впродовж 1 хвилини, потім додавали [(S)-3-амінопіролідин-1-іл-(тетрагідропіран-4-іл)метанон (проміжна сполука 5) (79 мг, 0,398 ммоль) у ацетонітрилі (1,0 мл), та нагрівали суміш при 85°C впродовж 25 годин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі та очищали обернено-фазовою Gilson ВЕРХ та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій елююванням через isolate[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2М аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи неочищену заявлену у заголовку сполуку, яку додатково очищали флеш-хроматографією на силікагелі з EtOAc/MeOH 100/0-80/20, отримуючи (тетрагідропіран-4-іл)-{(S)-3-[6-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}метанон (19 мг, 6 % вихід) у вигляді безбарвного твердого залишку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 298K) δ ч/млн 1,47-1,69 (м, 4H) 1,83-2,37 (м, 2H) 2,58-2,89 (м, 3H) 3,23-

4,20 (м, 12H) 4,56-4,82 (м, 1H) 6,75-6,89 (м, 1H, N-H) 7,68-7,79 (м, 1H) 8,28-8,42 (м, 2H) 8,74-8,83 (м, 1H). LCMS: $[M+H]^+=477,6$, $R_t^{(7)}=0,84$ хвил.

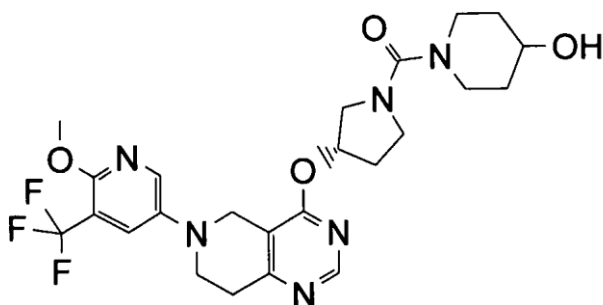


Приклад 85: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон

До розчину 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідін-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (одержували, застосовуючи стадію 1, приклад 91, з проміжної сполуки 13) (23,0 мг, 0,058 ммоль) та триетиламіну (0,016 мл, 0,116 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл) додавали гідрохлорид 4-метилпіперазин-1-карбонілхлориду (11,6 мг, 0,058 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розводили CH_2Cl_2 (10 мл) та промивали насич. $NaHCO_3$ (водн.) (2 мл). Органічний шар фільтрували через пробірку для розділення фаз та упарювали у вакуумі. Очищення проводили обернено-фазовою Gilson BERPХ (спосіб А) та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій елюванням через isolute® SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2М аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)метанон (25 мг, 58 % вихід) у вигляді порошку жовтого кольору. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 298K) δ ч/млн 2,17-2,27 (м, 2H) 2,55 (с, 3H) 2,65-2,78 (м, 4H) 3,07 (т, 2H) 3,45-3,73 (м, 9H) 3,86-3,95 (м, 1H) 4,02 (с, 3H) 4,13 (с, 2H) 5,66-5,73 (м, 1H) 7,62 (д, 1H) 8,06 (д, 1H) 8,64 (с, 1H). LCMS: $[M+H]^+=522,3$, $R_t^{(1)}=1,21$ хвил.

Приклад 86 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 85, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

Приклад 86		$R_t^{(1)}$ (хвил.) 1,71	MS: $[M+H]^+$ 509,2
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідін-1-іл}морфолін-4-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазова BERPХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи морфолін 4-карбонілхлорид			
1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4 , 298K) δ ч/млн 2,21-2,31 (м, 2H) 3,03 (т, 2H) 3,23-3,42 (м, 4H) 3,48-3,81 (м, 9H) 3,82-3,88 (м, 1H) 3,99 (с, 3H) 4,17 (с, 2H) 5,72-5,77 (м, 1H) 7,79 (д, 1H) 8,13 (д, 1H) 8,59 (с, 1H)			

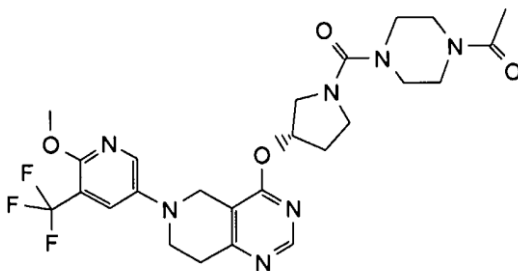


Приклад 87: (4-гідрокси-піперидин-1-іл)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметил-піридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}метанон

До CH_2Cl_2 (5 мл) у круглодонній колбі додавали розчин фосгену (20 % в толуолі, 0,20 мл, 0,379 ммоль), та отриманий у результаті розчин охолоджували до 5°C у атмосфері аргону. Додавали розчин 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину (одержували, застосовуючи стадію 1, приклад 91, з проміжної сполуки 13) (50,0 мг, 0,126 ммоль) та триетиламін (0,053 мл, 0,380 ммоль) у CH_2Cl_2 (1,0 мл), та суміш нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні у атмосфері аргону впродовж 1 години. Упарювали досуха барботуванням потоку аргону через суміш, отримуючи смолу коричневого кольору. Розчиняли у CH_2Cl_2 (3 мл), отримуючи (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонілхлорид у вигляді розчину у CH_2Cl_2 . LCMS: 458,4 $[\text{M}+1]^+$, $\text{Rt}^{(7)}=1,38$ хвил. Даний розчин застосовували без додаткового очищення. 1,5 мл даного розчину додавали до розчину піперидин-4-олу (6,4 мг, 0,063 ммоль) та триетиламіну (0,053 мл, 0,380 ммоль) у CH_2Cl_2 , та суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону впродовж 1 години. Додавали N, N-диметилформамід (0,5 мл), та перемішування продовжували впродовж 2 годин. Розводили CH_2Cl_2 (2 мл) та промивали насич. NaHCO_3 (водн.) (2 мл). Органічний шар фільтрували через пробірку для розділення фаз та упарювали у вакуумі. Здійснювали очищення обернено-фазовою Gilson BEPX (спосіб A) та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій елююванням через isolute[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2M аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи (4-гідроксипіперидин-1-іл)-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}метанон у вигляді порошку біло-жовтого кольору (22 мг, 64 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4 , 298K) δ ч/млн 1,35-1,57 (м, 2H) 1,80-1,94 (м, 2H) 2,20-2,31 (м, 2H) 2,94-3,09 (м, 4H) 3,45-3,87 (м, 10H) 3,98 (с, 3H) 4,17 (с, 2H) 5,70-5,76 (м, 1H) 7,78 (д, 1H) 8,13 (д, 1H) 8,58 (с, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=523,2$, $\text{Rt}^{(1)}=1,58$ хвил.

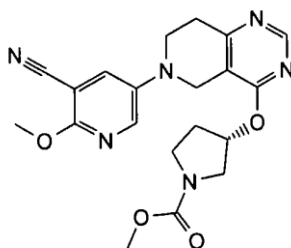
Приклад 88 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 87, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

Приклад 88		$\text{Rt}^{(1)}$ (хвил.) 1,58	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,2
Назва: (2-гідроксиетил)метиламід (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонової кислоти			
Спосіб очищення: Обернено-фазова ВЕРХ спосіб А			
Одержували, застосовуючи 2-метиламіноетанол			
^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4 , 298K) δ ч/млн 2,20-2,32 (м, 2H) 2,97 (с, 3H) 2,98-3,06 (т, 2H) 3,27-3,38 (м, 1H) 3,40-3,80 (м, 8H) 3,82-3,89 (м, 1H) 3,98 (с, 3H) 4,18 (с, 2H) 5,71-5,76 (м, 1H) 7,78 (д, 1H) 8,14 (д, 1H) 8,58 (с, 1H)			



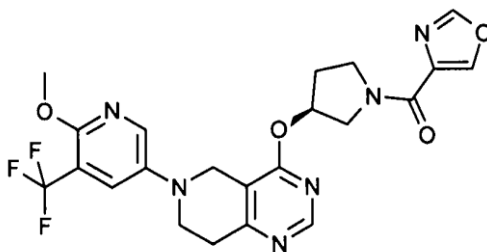
Приклад 89: 1-(4-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоніл)піперазин-1-іл)етанон

До розчину 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (одержували, застосовуючи стадію 1, приклад 91, з проміжної сполуки 13) (25 мг, 0,063 ммоль) та триетиламіну (0,013 мл, 0,095 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл) додавали йодид 3-(4-ацетилпіперазин-1-карбоніл)-1-метил-3H-імідазол-3-ію (проміжна сполука 6) (15 мг, 0,063 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону впродовж 18 годин. Розподіляли між CH_2Cl_2 (10 мл) та насич. NaHCO_3 (водн.) (2 мл), та органічний шар фільтрували через пробірку для розділення фаз та упарювали у вакуумі. Здійснювали очищення обернено-фазовою Gilson BEPX (спосіб A) та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій елюванням через isolute[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2M аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи 1-(4-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоніл)піперазин-1-іл)етанон у вигляді порошку блідо-жовтого кольору (9 мг, 25 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4 , 298K) δ ч/млн 2,14 (с, 3H) 2,24-2,33 (м, 2H) 3,04 (т, 2H) 3,25-3,91 (м, 13H) 3,99 (с, 3H) 4,18 (с, 2H) 5,74-5,78 (м, 1H) 7,79 (д, 1H) 8,14 (д, 1H) 8,60 (с, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=550,2$, $\text{Rt}^{(1)}=1,58$ хвил.



Приклад 90: метиловий ефір (S)-3-[6-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонової кислоти

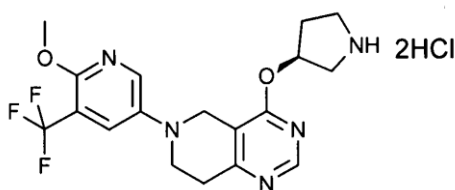
До розчину 2-метокси-5-[4-((S)-піролідин-3-ілокси)-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл]нікотинонітрилу (одержували, застосовуючи проміжну сполуку 11 та спосіб 1b, стадія 2, приклад 1) (25,0 мг, 0,071 ммоль) та триетиламіну (0,04 мл, 0,29 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл) додавали метилхлорформіат (0,006 мл, 0,078 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розводили CH_2Cl_2 (2 мл) та промивали насич. NaHCO_3 (водн.) (1 мл). Органічний шар фільтрували через пробірку для розділення фаз та упарювали у вакуумі. Очищення проводили обернено-фазовою Gilson BEPX (спосіб A) та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій елюванням через isolute[®] SCX-2 картридж, елюючи метанолом, потім 2M аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, отримуючи метиловий ефір (S)-3-[6-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонової кислоти (10 мг, 35 % вихід) у вигляді порошку жовтого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 298K) δ ч/млн 2,09-2,31 (м, 2H) 2,91 (т, 2H) 3,45-3,75 (м, 9H) 3,93 (с, 3H) 4,17 (с, 2H) 5,58-5,65 (м, 1H) 8,09 (д, 1H) 8,27 (д, 1H) 8,61 (с, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=411,1$, $\text{Rt}^{(1)}=1,58$ хвил.



Приклад 91: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}оксазол-4-ілметанон

Стадія 2

- 5 До оксазол-4-карбонової кислоти (27 мг, 0,24 ммоль)) та HBTU (89 мг, 0,24 ммоль) у DMF (1 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,08 мл, 0,45 ммоль). Суміш перемішували впродовж 20 хвилин, та потім додавали дигідрохлорид 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (100 мг, 0,214 ммоль) та додаткову кількість N, N-діізопропілетиламіну (0,08 мл, 0,45 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній
- 10 температурі впродовж 30 хвил. Очищали обернено-фазовою Gilson ВЕРХ (спосіб А) та наступною нейтралізацією об'єднаних фракцій над PL-HCO₃ МР, отримуючи {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}оксазол-4-ілметанон у вигляді твердого залишку жовтого кольору (38 мг, 36 % вихід) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 298K) δ ч/млн 2,11-2,39 (м, 2H) 2,80-3,01 (м, 2H) 3,22-4,29 (м, 11H) 5,59-5,80 (м, 1H) 7,72-7,94 (м, 1H) 8,10-8,29 (м, 1H) 8,41-8,55 (м, 1H) 8,57-8,77 (м, 2H). LCMS: [M+H]⁺=491,1, Rt⁽¹⁾=1,69 хвил.
- 15

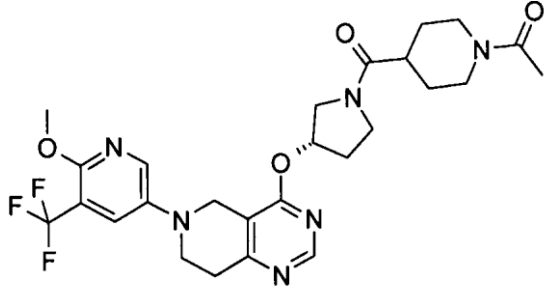
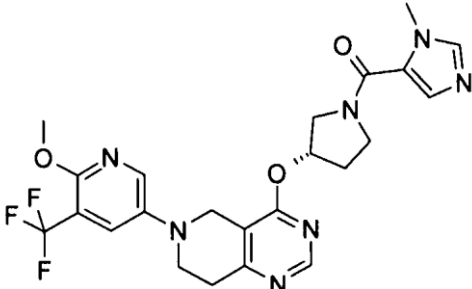
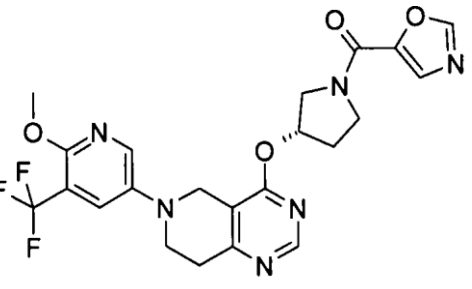


дигідрохлорид 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину

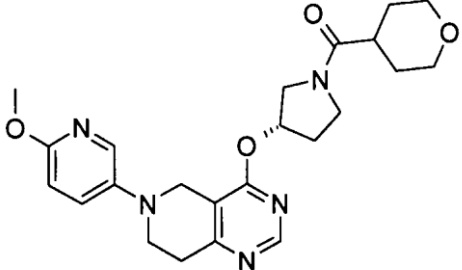
Стадія 1

- 20 трет-Бутиловий ефір (S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбонової кислоти (1,0 г, 1,69 ммоль) у CH₂Cl₂ (5 мл) додавали 2М безводний HCl у діетиловому ефірі (25,3 мл, 50,5 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Отриманий у результаті осад фільтрували та промивали діетиловим ефіром, отримуючи дигідрохлорид 6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-4-((S)-піролідин-3-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину у вигляді твердого залишку жовтого кольору (1,01 г, 128 % вихід). [M+H]⁺=396,0, Rt⁽⁴⁾=0,71 хвил.
- 25 Вільну основу можна отримати розподілом дигідрохлоридної солі між дихлорметаном та 1н розчином гідроксиду натрію (водн.), відділенням органічного шару та упарюванням у вакуумі.
- 30 [M+H]⁺=396,0, Rt⁽⁴⁾=0,71 хвил.

Приклад 92 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 91, використовуючи підходящі вихідні сполуки.

Приклад 92		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,58	MS: [M+H] ⁺ 549,2
Назва: 1-(4-((S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-карбоніл)піперидин-1-іл)етанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 1-ацетилпіперидин-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,21-1,77 (м, 4H) 1,92-2,02 (м, 3H) 2,08-2,36 (м, 2H) 2,42-2,80 (м, 2H) 2,88-2,98 (м, 2H) 3,00-3,18 (м, 1H) 3,39-4,24 (м, 13H) 5,60-5,74 (м, 1H) 7,80-7,87 (м, 1H) 8,15-8,22 (м, 1H) 8,59-8,65 (м, 1H)			
Приклад 93		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 1,37	MS: [M+H] ⁺ 504,1
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи 3-метил-3H-імідазол-4-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,14-2,38 (м, 2H) 2,78-3,08 (м, 2H) 3,44-4,04 (м, 12H) 4,08-4,27 (м, 2H) 5,66-5,73 (м, 1H) 7,32-7,57 (м, 1H) 7,70-7,97 (м, 2H) 8,13-8,28 (м, 1H) 8,56-8,69 (м, 1H)			
Приклад 94		Rt ⁽¹⁾ (хвил.) 0,95	MS: [M+H] ⁺ 490,9
Назва: {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}оксазол-5-ілметанон			
Спосіб очищення: Обернено-фазовий спосіб А			
Одержували, застосовуючи оксазол-5-карбонову кислоту			
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 298K) δ ч/млн 2,28-2,43 (м, 2H) 2,86-3,00 (м, 2H) 3,39-4,27 (м, 11H) 5,60-5,85 (м, 1H) 7,72-7,91 (м, 2H) 8,15-8,30 (м, 1H) 8,53-8,68 (м, 2H)			

Приклад 95 одержували, застосовуючи способи, аналогічні способам, застосовуваним у прикладі 1, спосіб 1а, використовуючи підходящі вихідні сполуки згідно із схемою 8.

Приклад 95	<p style="text-align: center;">Структура</p> 	Rt ⁽³⁾ (хвил.) 1,39(MS: [M+H] ⁺ 440,1
Назва: {(S)-3-[6-(6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон			
Спосіб очищення: флеш-хроматографія на силікагелі з CH ₂ Cl ₂ /MeOH Одержували, застосовуючи йодид 1-бензил-1-метил-4-оксопіперидинію (посилання: Tortolani, R.; Org. Lett., Vol. 1, No 8, 1999) та 2-метоксипіридин			
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 298K) δ ч/млн 1,48-1,65 (м, 4H) 2,05-2,30 (м, 2H) 2,59-2,78 (м, 1H) 2,85-2,93 (м, 2H) 3,25-4,11 (м, 15H) 5,59-5,73 (м, 1H) 6,73-6,79 (м, 1H) 7,53-7,59 (м, 1H) 7,86-7,89 (м, 1H) 8,58-8,64 (м, 1H)			

Фармацевтична композиція або комбінація у відповідності з даним винаходом може бути у вигляді одиничної дози приблизно 1-2000 мг активного інгредієнту (інгредієнтів) для суб'єкта приблизно 50-70 кг, або приблизно 1-500 мг або приблизно 1-250 мг або приблизно 1-150 мг або приблизно 0,5-100 мг, або приблизно 1-50 мг активних інгредієнтів. Терапевтично ефективна доза сполуки, фармацевтичної композиції або їх комбінації залежить від виду суб'єкта, маси тіла, віку та індивідуального стану, розладу або захворювання, яке піддають лікуванню, або його важкості. Терапевт, клінічний лікар або ветеринар може легко визначити ефективну кількість кожного з активних інгредієнтів, необхідних для попередження, лікування або інгібування розладу або захворювання.

Приведені вище властивості доз можна продемонструвати у *in vitro* та *in vivo* випробуваннях, застосовуючи переважно ссавців, наприклад, мишей, щурів, собак, мавп, або виділені органи, тканини та їх препарати. Сполуки у відповідності з даним винаходом можна застосовувати *in vitro* у вигляді розчинів, наприклад, водних розчинів, та *in vivo* або ентерально, парентерально, переважно внутрішньовенно, наприклад, у вигляді суспензії або у водному розчині. Доза *in vitro* може знаходитися у діапазоні від приблизно 10⁻³ молярної до 10⁻⁹ молярної концентрації. Терапевтично ефективна кількість *in vivo* може знаходитися у діапазоні, в залежності від шляху введення, приблизно 0,1-500 мг/кг, або приблизно 1-100 мг/кг.

Біологічні дослідження

Активність сполуки згідно з даним винаходом можна оцінити за наступними *in vitro* та *in vivo* способами.

Біологічні аналізи

1 Визначення інгібування ферментних PI3K альфа та PI3K дельта ізоформ

1.1 Випробування на ліпідкіназну активність

Ефективність сполук прикладів 1-117 як інгібіторів PI3 кіназ можна визначити наступним чином:

Кіназну реакцію проводять у кінцевому об'ємі 50 мкл на лунку напівплощі COSTAR, 96-лункового планшету. Кінцеві концентрації АТФ та фосфатидилінозитолу у аналізі складають 5 мкМ та 6 мкг/мл, відповідно. Реакцію починають додаванням PI3 кінази, наприклад, PI3 кінази δ. p110δ. Компоненти аналізу додають на лунку наступним чином:

- 10 мкл випробуваної сполуки у 5 % ДМСО на лунку у колонки 2-1.

- сумарну активність визначають додаванням 10 мкл 5 % об/об ДМСО у перші 4 лунки колонки 1 та останні 4 лунки колонки 12.

- фонові величини визначають додаванням 10 мкл контрольної сполуки до останніх 4 лунок колонки 1 та перших 4 лунок колонки 12.

- отримують 2 мл "суміші для аналізу" на планшет:

- 1,912 мл HEPES буфера для аналізу

- 8,33 мкл 3 мМ вихідного розчину АТФ, отримуючи кінцеву концентрацію 5 мкМ на лунку

- 1 мкл [³³P]АТФ в день визначення активності, отримуючи 0,05 мкКию на лунку

- 30 мкл 1 мг/мл PI вихідного розчину, отримуючи кінцеву концентрацію 6 мкг/мл на лунку

- 5 мкл 1 М вихідного розчину $MgCl_2$, отримуючи кінцеву концентрацію 1 мМ на лунку
- 20 мкл суміші для аналізу додають на лунку.
 - 2 мл "ферментної суміші" отримують на планшет (x^* мкл PI3 кінрази p110 β в 2 мл кінзасного буферу). "Ферментну суміш" тримають на льоді в процесі додавання до планшетів для аналізу.
- 5
- 20 мкл "ферментної суміші" додають на лунку для початку реакції.
 - Потім планшет витримують при кімнатній температурі впродовж 90 хвилин.
 - Реакцію зупиняють додаванням 50 мкл суспензії WGA-SPA гранул (Scintillation Proximity гранули для аналізу, покриті агглютиніном з паростків пшениці) на лунку.
- 10
- Планшет для аналізу герметично закривають, застосовуючи TopSeal-S (гаряча герметизація для полістирольних мікропланшетів, PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Germany) та витримують при кімнатній температурі впродовж, щонайменше, 60 хвилин.
 - Потім планшет для аналізу центрифугують при 1500 об/хвил. впродовж 2 хвилин, застосовуючи Jouan настільну центрифугу (Jouan Inc., Nantes, France).
 - Планшет для аналізу зчитують, застосовуючи Packard TopCount, причому кожен лунку
- 15
- зчитують впродовж 20 секунд.
- * Об'єм ферменту залежить від ферментативної активності використовуваної партії.
- У більш переважному аналізі, кінзасну реакцію проводять у кінцевому об'ємі 10 мкл на лунку мало об'ємного незв'язуючого CORNING, 384 лункового чорного планшета (кат. № #3676). Кінцеві концентрації АТФ та фосфатидилінозиту (PI) у аналізі становлять 1 мкМ та 10 мкг/мл,
- 20
- відповідно. Реакцію починають додаванням АТФ.
- Компоненти аналізу додають на лунку наступним способом:
- 50 нл випробовуваних сполук у 90 % ДМСО на лунку, у колонки 1-20, 8 концентрацій (1/3 та 1/3,33 стадія серійного розведення) у одному.
- 25
- Нижній контроль: 50 нл 90 % ДМСО у половину лунок колонок 23-24 (0,45 % у кінці).
 - Верхній контроль: 50 нл контрольної сполуки (наприклад, сполуки прикладу 7 в WO 2006/122806) у іншу половину колонок 23-24 (2,5 мкМ у кінці).
 - стандарт: 50 нл контрольної сполуки, як тільки що приводилось, розведеного як досліджувані сполуки у колонках 21-22.
- 30
- отримують 20 мл "буферу" на аналіз:
- 200 мкл 1 М TRIS HCl pH7,5 (10 мМ у кінці)
 - 60 мкл 1 М $MgCl_2$ (3 мМ у кінці)
 - 500 мкл 2 М NaCl (50 мМ у кінці)
 - 100 мкл 10 % CHAPS (0,05 % у кінці)
 - 200 мкл 100 мМ DTT (1 мМ у кінці)
- 35
- 18,94 мл ультрачистої води
 - отримують 10 мл "PI" на аналіз:
- 200 мкл 1 мг/мл 1-альфафосфатидилінозиту (Liver Bovine, Avanti Polar Lipids кат. № 840042C MW=909,12), отриманого у 3 % октилглюкозиді (10 мкг/мл у кінці)
- 40
- 9,8 мл "буферу"
 - 10 мл "АТФ" отримують на лунку:
- 6,7 мкл 3 мМ вихідного розчину АТФ, отримуючи кінцеву концентрацію 1 мкМ на лунку
 - 10 мл "буферу"
 - 2,5 мл кожного PI3K конструктору отримують на аналіз в "PI" з наступною кінцевою концентрацією:
- 45
- 10 нМ PI3K альфа EMV B1075
 - 25 нМ бета EMV BV949
 - 10 нМ дельта EMV BV1060
 - 150 нМ гама EMV BV950
 - 5 мкл "PI/PI3K" додають на лунку.
- 50
- 5 мкл "АТФ" додають на лунку для початку реакції.
 - Потім, планшети витримують при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин (альфа, бета, дельта) або 120 хвилин (гама).
 - Реакцію зупиняють додаванням 10 мкл Kinase-Glo (Promega кат. № #6714).
 - Планшети для аналізу зчитують через 10 хвилин у Synergy 2 рідері (BioTek, Vermont USA) з часом інтегрування 100 мілісекунд та чутливістю, встановленою на 191.
- 55
- результат: верхній контроль знаходиться у районі приблизно 60000 одиниць, та нижній контроль становить 30000 або менше
 - даний люмінесцентний аналіз дає підходяще Z' відношення між 0,4 та 0,7.
- 60
- Z' величина представляє собою універсальну міру коректності аналізу. Z' між 0,5 та 1,0 вважають прекрасним аналізом.

Для даного аналізу приведені РІЗК конструкти отримують наступним чином:

1.2 Одержання генних конструктів

Два різних конструкти, BV 1052 та BV 1075, застосовують для одержання білків РІЗ кінази α для скринінгу сполук.

5 PI3K α BV-1052 p85(iSH2)-Gly лінкер-p110 α (D20aa)-C-кінцева His мітка

РЦР-продукти для inter SH2 домену (iSH2) p85 субодиниці та для p110-а субодиниці (з делецією перших 20 амінокислот) одержували та зливали ПЛР за методом перекривного сплайсинг-розширення.

iSH2 ПЛР-продукт одержували з першого ланцюгу кДНК, застосовуючи спочатку праймери

10 gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Далі у другій ПЛР реакції, Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) рекомбінантні AttB1 сайти та лінкерні послідовності додають на 5'-кінці та 3'-кінці p85 iSH2 фрагменту, відповідно, застосовуючи праймери

15 gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-
GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 3) τ_a

gwG152-p04 (5'-TACCATAATTCCACCACCACCACCGAAATTCCCCCTGGTTT-
AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAT-3') (SEQ ID NO: 4).

p110-а фрагмент також одержували з першого ланцюгу кДНК, застосовуючи спочатку праймери qwG152-p01 (5'-CTAGTGGGAATGTTTACTACCAAATGG-3') (SEQ ID NO: 5) та

20 gwG152-p02 (5'-GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3') (SEQ ID NO: 6).

У наступній ПЛР реакції лінкерну послідовність та гістидинову мітку додають на 5'-конці та 3'-конці p110-а фрагменту, відповідно, застосовуючи праймери

gw152-p03 (5'-GGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTATGGTAC-TAGTGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3') (SEQ ID NO: 7) Ta

25 gwG152-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCGTTCAATG-
CATGCTGTTTAATTGTGT-3') (SEQ ID NO: 8).

р85-iSH2/p110-а білок злиття збирали у третій ПЛР реакції лінкерами, що перекриваються, на 3'-конці iSH2 фрагменту та 5'-конці p110-а фрагменту, застосовуючи приведені вище gwG130-p03 праймер та праймер, що містить гістидинову мітку, що перекривається, та AttB2 рекомбінантні послідовності

(5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 9).

Даний кінцевий продукт рекомбінували у (Invitrogen) OR реакції у донорний вектор рDONR201, отримуючи ORF318 вихідний клон. Даний клон підтверджували секвенуванням та застосовували у Gateway LR реакції, переносячи вставку у Gateway адаптований рBlueBac4.5 (Invitrogen) вектор для одержання експресуючого бакулівірусного вектору LR410.

PI3K α BV-1075 p85(iSH2)-12 XGly лінкер-p110 α (D20aa)-C-кінцева His мітка

Конструкт для бакуловірусного BV-1075 одержували тричастинним лігуванням, що складається з р85 фрагменту та р110-а фрагменту, клонованих у вектор рBlueBac4.5. р85 40 фрагмент одержували з плазмідного р1661-2, обробленого Nhe/Spe. р110-а фрагмент одержували з LR410 (дивись вище) у вигляді SpeI/HindIII фрагменту. Клонуючий вектор рBlueBac4.5 (Invitrogen) обробляли Nhe/HindIII. Це приводило у результаті до конструкту PED 153.8.

45 р85 компонент (iSH2) одержували ПЛР, застосовуючи ORF 318 (описаний вище) як матрицю та один прямий праймер

KAC1028 (5'-GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAATATACC) (SEQ ID NO: 10)

та два зворотних праймери,
KAC1029 (5'-GCCTCCACCACTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC)
(SEQ ID NO: 11) та

50 KAC1039 (5-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC)
(SEQ ID NO: 12).

Два зворотних праймери перекриваються та вводять 12х Gly лінкер та N-кінцеву послідовність р110а гену у SpeI сайт. 12х Gly лінкер заміщає лінкер у BV1052 конструкті. ПЛР фрагмент клонують у pCR2.1 TOPO (Invitrogen). З отриманих у результаті клонів визначають, що р1661-2 є правильним. Дану плазмідну обробляють Nhe та SpeI, та отриманий у результаті фрагмент виділяють гелем-фільтрацією та очищують для субклонування.

р110-а клонуєчий фрагмент отримують ферментативним переварюванням клону LR410 (див. вище) Spe I та HindIII. SpeI сайт знаходиться у кодуєчій області р110а гену. Отриманий у результаті фрагмент виділяють гель-фільтрацією та очищують для субклонування.

Клонуючий вектор, pBlueBac4.5 (Invitrogen) отримують ферментативним переварюванням Nhe та HindIII. Розрізаний вектор очищують Qiagen (Quiagen N.V, Venlo, Netherlands) колонкою, та потім дефосфорилують лужною фосфатазою з кишечнику теля (CIP) (New England BioLabs, Ipswich, MA). Після завершення CIP реакції розрізаний вектор знову очищують на колонці для одержання кінцевого вектору. 3-частне лігування проводять, застосовуючи Roche Rapid лігазу та специфікацію постачальника.

PI3K β BV-949 p85(iSH2)-Gly лінкер-p110b(повнорозмірний)-С-кінцева His мітка

ПЛР продукти для inter SH2 домену (iSH2) p85 субодиниці та для повнорозмірної p110-b субодиниці одержували та зливали ПЛР за методом перекривного сплайсинг-розширення.

iSH2 ПЛР продукт одержували з першого ланцюгу кДНК, застосовуючи спочатку праймери gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Далі, у другій ПЛР реакції Gateway (Invitrogen) рекомбінантні AttB1 сайти та лінкерні послідовності додають до 5'-кінця та 3'-кінця p85 iSH2 фрагменту, відповідно, застосовуючи праймери

gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 3) та

gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAAAT-GCTGTTTCATACGTTTGTGTC-3') (SEQ ID NO: 13).

p110-b фрагмент також одержували з першого ланцюгу кДНК, застосовуючи спочатку праймери gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3') (SEQ ID NO: 4),

який містить лінкерні послідовності та 5'-кінець p110-b та

gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG-3') (SEQ ID NO: 14),

який містить послідовності 3'-кінця p110-b, злитого з гістидиновою міткою.

p85-iSH2/p110-b білок злиття збирають ПЛР реакцією за методом перекривного сплайсинг-розширення лінкерів на 3'-кінці iSH2 фрагменту та 5'-кінці p110-b фрагменту, застосовуючи вищеприведені gwG130-p03 праймер та праймер, що містить гістидинову мітку, що перекривається, та AttB2 рекомбінантні послідовності (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 15).

Даний кінцевий продукт рекомбінують у Gateway (Invitrogen) OR реакції в донорний вектор pDONR201, отримуючи ORF253 вихідний клон. Даний клон перевіряють секвенуванням та застосовують у Gateway LR реакції, переносячи вставку в Gateway адаптований pBlueBac4.5 (Invitrogen) вектор для одержання експресуючого бакуловірусного вектору LR280.

PI3K δ BV-1060 p85(iSH2)-Gly лінкер-p110d(повнорозмірний)-С-кінцева His мітка

ПЛР продукти для inter SH2 домену (iSH2) p85 субодиниці та для повнорозмірної p110-d субодиниці одержували та зливали ПЛР за методом перекривного сплайсинг-розширення.

iSH2 ПЛР продукт одержували з першого ланцюгу кДНК, застосовуючи спочатку праймери gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Далі, у другій ПЛР реакції Gateway (Invitrogen) рекомбінантні AttB1 сайти та лінкерні послідовності додають до 5'-кінця та 3'-кінця p85 iSH2 фрагменту, відповідно, застосовуючи праймери

gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACAT-ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 3) та

gwG154-p04 (5'-TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAAATGCTGTTTCATACGTTTGTGTC-3') (SEQ ID NO: 16).

p110-a фрагмент також одержували з першого ланцюгу кДНК, застосовуючи спочатку праймери gwG154-p01 (5'-ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT-3') (SEQ ID NO: 17) та gwG154-p02 (5'-CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT-3') (SEQ ID NO: 18).

У наступній ПЛР реакції лінкерні послідовності та гістидинову мітку додавали до 5'-кінця та 3'-кінця p110-d фрагменту, відповідно, застосовуючи праймери

gw154-p03 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCTGGGGTGGAC-TGCCCATGGA-3') (SEQ ID NO: 19) та gwG154-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGAT-GGTGATGTGCT-CCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT-3') (SEQ ID NO: 20).

p85-iSH2/p110-d білок злиття збирають ПЛР реакцією за методом перекривного сплайсинг-розширення лінкерів на 3'-кінці iSH2 фрагменту та 5'-кінці p110-d фрагменту, застосовуючи вищеприведені gwG130-p03 праймер та праймер, що містить перекривну гістидинову мітку та

AttB2 рекомбінантні послідовності (5'-GGGACCACTTTGTA-CAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 21).

Даний кінцевий продукт рекомбінують у Gateway (Invitrogen) OR реакції у донорний вектор pDONR201, отримуючи ORF319 вихідний клон. Даний клон перевіряють секвенуванням та застосовують у Gateway LR реакції, переносючи вставку у Gateway адаптований pBlueBac4.5 (Invitrogen) вектор для одержання експресуючого бакуловірусного вектору LR415.

PI3Kγ BV-950 p110g(D144aa)-C-кінцева His мітка

Даний конструкт отримують у Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003). Опис конструкта у: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Експресія білку та очищення

Способи одержання рекомбінантного бакуловірусу та білку для PI3K ізоформ:

pBlue-Bac4.5 (для α, β та δ ізоформ) або pVL1393 (для γ) плазмиди, що містять різні PI3 кіназні гени, разом трансфікували з BaculoGold WT геномною ДНК (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA), застосовуючи способи, рекомендовані постачальником. Далі, рекомбінантний бакуловірус, отриманий після трансфекції, очищують в колонії на Sf9 клітинах комах, отримуючи декілька ізолятів, що експресують рекомбінантний білок. Позитивні клони відбирають анти-HIS або вестерн-блотингом із застосуванням анти-ізоформного антитіла. Для PI3K альфа та дельта ізоформ, друге очищення в колонії проводять на перших культурах, клонованих вірусом, PI3K. Ампліфікацію всіх бакуловірусних ізолятів проводять при низькій множинності зараження (moi), отримуючи культуру з високим титром та низьким пасажем для одержання білку. Бакуловіруси позначають BV1052 (α) та BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ) та BV950 (γ).

Одержання білку включає зараження (пасаж 3 або менше) суспендованих Tn5 (*Trichoplusia ni*) або TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA) клітин у безбілковому середовищі при moi 2-10 впродовж 39-48 годин в 2-л скляних колбах Ерленмейєра (110 об/хвил.) або хвильових біореакторах (22-25 об/хвил.). Спочатку, у хвильові біореактори з 10-л робочим об'ємом висівають при щільності 3е5 клітин/мл до половини об'єму (5 л). Реактор качають при 15 об/хвил. впродовж фази росту клітин впродовж 72 годин, забезпеченої 5 % киснем, змішаним з повітрям (0,2 л на хвилину). Безпосередньо перед зараженням культури хвильових реакторів аналізують на щільність, життєздатність та розводять до приблизно 1,5е6 клітин/мл. 100-500 мл вірусу з високим титром та низьким пасажем додають через 2-4 години додаткового культивування. Вміст кисню збільшують до 35 % впродовж 39-48-годинного періоду зараження та обороти на хвилину платформи для струшування збільшують до 25. В процесі зараження клітини контролюють Vicell аналізатором життєздатності (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) на життєздатність, діаметр та щільність. Показання Nova біоаналізатору (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA) різних параметрів та метаболітів (pH, O₂ насичення, глюкоза та т.д.) отримують кожні 12-18 годин перед збиранням клітин. Клітини хвильових біореакторів збирають у межах 40 годин після зараження. Клітини збирають центрифугуванням (4 градуса C при 1500 об/хвил), та далі витримують на льоді у процесі об'єднання осаду після центрифугування для лізису та очищення. Збір осаду здійснюють з невеликими кількостями холодного середовища Грейса без добавок (w/o протеазні інгібітори).

Протокол очищення PI3K альфа для HTS (BV1052)

PI3K альфа очищують у три хроматографічні стадії: афінна хроматографія з імобілізованим металом на Ni Sepharose смолі (GE Healthcare, що належить General Electric Company, Fairfield, CT, USA), гель-фільтрація, застосовуючи Superdex 200 26/60 колонку (GE Healthcare), та, нарешті, катіонообмінна стадія на SP-XL колонці (GE Healthcare). Всі буфери охолоджують до 4°C, та лізис проводять на льоді. Колонкове фракціонування проводять швидко при кімнатній температурі.

Стандартно заморожені клітини комах лізують у гіпертонічному лізуючому буфері та наносять на приготовлену IMAC колонку. Смола промивають 3-5 об'ємами колонки лізуючого буферу, з наступними 3-5 об'ємами колонки буферу для промивки, що містить 45 mM імідазолу, та потім цільовий білок елюють буфером, що містить 250 mM імідазолу. Фракції аналізують Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують та наносять на підготовлену GFC колонку. Фракції з GFC колонки аналізують Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Об'єднані фракції з GFC колонки розводять у буфері з низьким вмістом солі та наносять на підготовлену SP-XL колонку. Колонку промивають буфером з низьким вмістом солі до досягнення стійкого A280 фонового поглинання, та елюють, застосовуючи градієнт 20 об'ємів колонки від 0 mM NaCl до 500 mM NaCl. Знову, фракції з SP-XL колонки аналізують Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Кінцеві об'єднані фракції піддають діалізу у буфері для зберігання, що містить 50 %

гліцерин, та зберігають при -20°C . Кінцеві об'єднані фракції аналізують на активність у фосфоінозитолкіназному аналізі.

Протокол очищення PI3K бета для HTS (BV949)

5 PI3K бета очищують у дві хроматографічні стадії: афінна хроматографія з імобілізованим металом (IMAC) на Ni Sepharose смолі (GE Healthcare) та гель-фільтрація (GFC), застосовуючи Superdex 200 26/60 колонку (GE Healthcare). Всі буфери охолоджують до 4°C , та лізис проводять з охолодженням на льоду. Колонкове фракціонування швидко проводять при кімнатній температурі.

10 Стандартно заморожені клітини комах лізують у гіпертонічному лізуючому буфері та наносять на приготовлену IMAC колонку. Смолу промивають 3-5 об'ємами колонки лізуючого буферу, з послідовними 3-5 об'ємами колонки буферу для промивки, що містить 45 мМ імідазолу, та потім цільовий білок елюють буфером, що містить 250 мМ імідазолу. Фракції аналізують Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують та наносять на підготовлену GFC колонку. Фракції з GFC колонки аналізують

15 Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Кінцеві об'єднані фракції піддають діалізу у буфері для зберігання, що містить 50 % гліцерин, та зберігають при -20°C . Кінцеві об'єднані фракції аналізують на активність у фосфоінозитолкіназному аналізі.

Протокол очищення PI3K гама для HTS (BV950)

20 PI3K гама очищують у дві хроматографічні стадії: афінна хроматографія з імобілізованим металом (IMAC) на Ni Sepharose смолі (GE Healthcare) та гель-фільтрація (GFC), застосовуючи Superdex 200 26/60 колонку (GE Healthcare). Всі буфери охолоджують до 4°C , та лізис проводять з охолодженням на льоді. Колонкове фракціонування швидко проводять при кімнатній температурі.

25 Стандартно заморожені клітини комах лізують у гіпертонічному лізуючому буфері та наносять на приготовлену IMAC колонку. Смолу промивають 3-5 об'ємами колонки лізуючого буферу, з наступними 3-5 об'ємами колонки буферу для промивки, що містить 45 мМ імідазолу, та потім цільовий білок елюють буфером, що містить 250 мМ імідазолу. Фракції аналізують Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують та наносять на підготовлену GFC колонку. Фракції з GFC колонки аналізують

30 Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Кінцеві об'єднані фракції піддають діалізу у буфері для зберігання, що містить 50 % гліцерин, та зберігають при -20°C . Кінцеві об'єднані фракції аналізують на активність у фосфоінозитолкіназному аналізі.

35 Протокол очищення PI3K дельта для HTS (BV1060)

PI3K дельта очищують в три хроматографічні стадії: афінна хроматографія з імобілізованим металом на Ni Sepharose смолі (GE Healthcare), гель-фільтрація, застосовуючи Superdex 200 26/60 колонку (GE Healthcare), та, нарешті, аніонообмінна стадія на Q-HP колонці (GE Healthcare). Всі буфери охолоджують до 4°C , та лізис проводять на льоду. Колонкове фракціонування проводять швидко при кімнатній температурі.

40

Стандартно заморожені клітини комах лізують у гіпертонічному лізуючому буфері та наносять на приготовлену IMAC колонку. Смолу промивають 3-5 об'ємами колонки лізуючого буферу, з наступними 3-5 об'ємами колонки буферу для промивки, що містить 45 мМ імідазолу, та потім цільовий білок елюють буфером, що містить 250 мМ імідазолу. Фракції аналізують

45 Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують та наносять на підготовлену GFC колонку. Фракції з GFC колонки аналізують Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Об'єднані фракції з GFC колонки розводять у буфері з низьким вмістом солі та наносять на підготовлену Q-HP колонку. Колонку промивають буфером з низьким вмістом солі до досягнення стійкого A280 фоновому поглинання, та елюють, застосовуючи градієнт 20

50 об'ємів колонки від 0 мМ NaCl до 500 мМ NaCl. Знову, фракції з Q-HP колонки аналізують Coomassie профарбованими SDS-PAGE гелями, та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Кінцеві об'єднані фракції піддають діалізу у буфері для зберігання, що містить 50 % гліцерин, та зберігають при -20°C . Кінцеві об'єднані фракції аналізують на активність у

55 фосфоінозитолкіназному аналізі.

IC₅₀ визначають стандартною апроксимацією кривою з чотирма параметрами, яка супроводжується "апроксимацією в excel". Логістичне рівняння з чотирма параметрами застосовують для розрахунку IC₅₀ величин (IDBS XLfit) процентного інгібування кожної сполуки для 8 концентрацій (звичайно 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 та 0,003 мкМ). Альтернативно,

IC₅₀ величини розраховують, застосовуючи idbsXLfit модель 204, яка представляє собою логістичну модель з чотирма параметрами.

Ще альтернативно, для аналізу на вичерпування АТФ, сполуки формули I, які будуть випробовувати, розчиняють у ДМСО та безпосередньо розподіляють у білі 384-лункові планшети по 0,5 мкл на лунку. Для запуску реакції 10 мкл 10 нМ PI3 кінрази та 5 мкг/мл 1-альфафосфатидилінозиту (PI) додають у кожну лунку, з наступним додаванням 10 мкл 2 мкМ АТФ. Реакцію проводять до приблизно 50 % вичерпування АТФ, та потім зупиняють додаванням 20 мкл Kinase-Glo розчину (Promega Corp., Madison, WI, USA). Припинену реакцію витримують впродовж 5 хвилин, та потім решту АТФ визначають люмінесценцією. Потім визначають IC₅₀ величини.

Деякі сполуки прикладів 1-49 та 51-95 мають деякий ступінь селективності відносно різних паралогів PI3K α , β , γ та δ .

Відповідно, сполуки прикладів 1-49 та 51-95 мають деякий ступінь селективності відносно ізоформи PI3K δ , наприклад, як показано у *in vitro* та *in vivo* випробуваннях відносно різних паралогів PI3K α та β .

Діапазон активності, виражений як IC₅₀, у даних аналізах переважно знаходиться між 1 нМ та 5000 нМ, більш переважно між 1 нМ та приблизно 1000 нМ.

2. Клітинні аналізи

2.1 Akt 1/2 (S473) фосфорилування у Rat-1 клітинах, опосередковане фосфоінозитид-3 кіназою (PI3K)

Rat-1 клітини, що стабільно експресують міристоільовану форму каталітичної субодиниці людської фосфоінозитид-3 кінрази (PI3K) альфа, бета або дельта, наносили в 384-лункові планшети при щільності 7500 (PI3K альфа), 6200 (PI3K бета) або 4000 (PI3K дельта) клітин у 30 мкл готового поживного середовища (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла (DMEM з високим вмістом глюкози), забезпеченого 10 % (v/v) фетальною бичачою сироваткою, 1 % (v/v) MEM з замінами амінокислотами, 10 мМ HEPES, 2мМ L-глутаміну, 10 мкг/мл піроміцину та 1 % (v/v) пеніцилін/стрептоміцин), та витримували при 37 % C/5 % CO₂/95 % вологості впродовж 24 годин. Сполуки розводили у 384-лункових планшетах для сполук, отримуючи 8-точкові серійні розведення для 40 випробуваних сполук у 90 % ДМСО, а також 4 контрольних сполуки плюс 16 верхніх контролів та 16 нижніх (інгібованих) контролів. Попередньо розведені планшети одержували розподілом піпеткою 250 нл розчинів сполук у 384-лункові поліпропіленові планшети, застосовуючи Hummingwell нанолітрову піпетку-дозатор. Сполуки попередньо розводили додаванням 49,75 мкл готового поживного середовища. 10 мкл попередньо розведеного розчину сполуки переносили у клітинний планшет, застосовуючи 384-лунковий піпетковий дозатор, отримуючи у результаті кінцеву ДМСО концентрацію 0,11 %. Клітини витримували впродовж 1 години при 37 % C/5 % CO₂/95 % вологості. Кондиціоноване середовище видалили, клітини лізували у 20 мкл буферу для лізису для AlphaScreen® SureFire® детекції.

Для детекції p-AKT(Ser473) застосовували SureFire® p-Akt 1/2 (Ser473) набір для аналізу (PerkinElmer, U.S.A). 5 мкл клітинного лізату переносили у 384-лункові малооб'ємні Proxiplates для детекції, застосовуючи 384-лунковий піпетковий дозатор. Додавання AlphaScreen® SureFire® реагентів здійснювали згідно протоколу виробника. Спочатку додавали 5 мкл суміші буферу для реакції та буферу для активації, що містить AlphaScreen® акцепторні гранули, планшет герметично закривали та витримували на планшетному шейкері впродовж 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали 2 мкл буферу для розведення, що містить AlphaScreen® донорні гранули, та планшет витримували на планшетному шейкері, як вище, впродовж додаткових 2 годин. Планшет зчитували на AlphaScreen® сумісному планшет-рідері, застосовуючи стандартні AlphaScreen® налаштування.

2.2 Визначення активації мишачих В-клітин

Визнано, що PI3K δ модулює функціонування В-клітин, коли клітини стимулюють через В-клітинний рецептор (BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002). Для оцінки інгібуючої здатності сполук на В-клітинну активацію, позитивну регуляцію маркерів активації CD86 та CD69 на мишачих В-клітинах, отриманих з антитіла селезінки миші, вимірювали після стимуляції анти-IgM. CD69 є добре відомим маркером активації для В- та Т-клітин (Sancho et al. Trends Immunol. 26:136 (2005). CD86 (також відомий як B7-2) переважно експресується на антиген-презентуючих клітинах, включаючи В-клітини. Непорушні В-клітини експресують CD86 з низькою концентрацією, але концентрація підвищується після стимуляції, наприклад, BCR або IL-4 рецептору. CD86 на В-клітині взаємодіє з CD28 на Т-клітинах. Дана взаємодія потрібна для оптимальної Т-клітинної активації та для одержання оптимальної IgG1 відповіді (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

Селезінку Balb/c мишей збирали, виділяли спленоцити та промивали двічі RPMI, що містить 10 % фетальну бичачу сироватку (FBS), 10 мМ HEPES, 100 одиниць/мл пеніцилін/стрептоміцин. RPMI, доповнене таким способом, далі називали середовищем. Клітини доводили до $2,5 \times 10^6$ клітин/мл у середовищі та 200 мкл клітинної суспензії (5×10^6 клітин) додавали в підходящі лунки 96-лункових планшетів.

Потім клітини стимулювали додаванням 50 мкл анти-IgM mAb в середовищі (кінцева концентрація: 30 мкг/мл). Після витримування впродовж 24 годин при 37 °C, клітини профарбовували наступними коктейлями антитіл: анти-мишаче CD86-FITC, анти-мишаче CD69-PerCP-Cy5,5, анти-мишаче CD19-PerCP для оцінки В-клітин, та анти-мишаче CD3-FITC, анти-мишаче CD69-PE для оцінки Т-клітин (2 мкл кожного антитіла/лунку). Через один час при кімнатній температурі (RT) у темноті клітини переносили у планшети з 96 глибокими лунками. Клітини промивали один раз 1 мл PBS, що містить 2 % FBS, та після повторного суспендування в 200 мкл зразки аналізували на FACS Calibur проточному цитометрі. Лімфоцити розділяли на FSC/SSC точковій діаграмі згідно розміру та гранулярності та додатково аналізували на експресію CD19, CD3 та маркерів активації (CD86, CD69). Дані розраховували з точкових діаграм у вигляді відсотків клітин, профарбованих позитивно для маркерів активації у CD19+ або CD3+ популяції, застосовуючи BD CellQuest програмне забезпечення.

Для оцінки інгібуючої здатності сполук, сполуки спочатку розчиняли та розводили у ДМСО, з наступним розведенням 1:50 в середовищі. Спленоцити Balb/c мишей виділяли, повторно суспендували та переносили у 96-лункові планшети, як описано вище (200 мкл/лунка). Розведені сполуки або розчинник додавали до планшетів (25 мкл) та витримували при 37 °C впродовж 1 години. Потім культури стимулювали 25 мкл анти-IgM mAb/лунку (кінцева концентрація 30 мкг/мл) впродовж 24 годин при 37 °C та профарбовували анти-мишачим CD86-FITC та анти-мишачим CD19-PerCP (2 мкл кожного антитіла/лунку). CD86 експресію на CD19 позитивних В-клітинах визначали кількісно проточною цитометрією, як описано вище.

3. Визначення синтезу антитіл до еритроцитів вівці (SRBC).

Коротко, OFA щурів вводили ін'єкцією внутрішньовенно еритроцити вівці у 0 день та обробляли перорально впродовж чотирьох наступних днів (0 день - 3 день) досліджуваними сполуками. Суспензії клітин вівці одержували на 4 день, та лімфоцити поміщали на м'який агар у присутності індикаторних клітин (SRBC) та комплементу. Лізис індикаторних клітин у результаті секреції SRBC-специфічного антитіла (переважно IgM підклас) та присутності комплементу давав бляшки. Кількість бляшок у планшеті зчитали та виражали у вигляді числа бляшок на селезінку.

Імунізація: Групи з п'яти жіночих особин OFA щурів імунізували у 0 день 2×10^8 /мл SRBC (отриманих у Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG) у об'ємі 0,5 мл на щура внутрішньовенною ін'єкцією.

Обробка сполуками: Тварин обробляли сполукою, суспендованою у 0,5 % CMC, 0,5 % Tween80 впродовж 4 наступних днів (дні 0, 1, 2 та 3), починаючи з дня імунізації. Сполуку вводили перорально двічі на день з 12-годинними інтервалами між дозами в застосовуваному об'ємі 5 мл/кг маси тіла.

Одержання суспензій клітин селезінки:

На 4 день тварин ушивали CO₂. Селезінки видаляли, зважували та розміщали у пластмасових пробірках, що містять 10 мл холодного (4 °C) збалансованого сольового розчину Хенкса (HBSS; Gibco, pH 7,3, що містить 1 мг Phenolred/100 мл) для кожної щурячої селезінки. Селезінки гомогенізували скляним гомогенізатором Поттера, залишали на льоду впродовж 5 хвилин, та 1 мл кондиціонованого середовища переносили у нову пробірку. Клітини промивали один раз 4 мл HBSS, потім кондиціоноване середовище відкидали, та осад у пробірці повторно суспендували в 1 мл HBSS. Число лімфоцитів на селезінку визначали автоматичним лічильником клітин, та суспензії клітин селезінки доводили до концентрації клітин 30×10^6 /мл.

Аналіз бляшкоутворення:

Чашки Петри з м'яким агаром одержували з 0,7 % агарозою (SERVA) в HBSS.

Крім того, один мл 0,7 % агарози одержували у пластмасових пробірках та зберігали при 48 °C у водній бані. 50 мкл 30×10^6 /мл суспензії клітин селезінки та 50 мкл SRBC при 40×10^8 /мл додавали, швидко змішували (Vortex) та виливали на приготовлені агарозні чашки. Чашки Петрі злегка повертали для досягнення рівномірного розподілу клітинної суміші на агарозному шарі. Чашки залишали при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин та потім витримували при 37 °C впродовж 60 хвилин. Потім додавали 1,4 мл комплементу морської свинки (Harlan; 10 %), та витримування продовжували протягом наступних 60 хвилин при 37 °C. SRBC-специфічні антитіла вивільнювалися адсорбованими В-клітинами, зв'язаними з антигеном (SRBC) в їх околії. Дані комплекси антиген-антитіло активували комплемент та приводили до лізису SRBC,

залишаючи ярку пляму (бляшку) у червоному шарі еритроцитів. Бляшки зчитали за допомогою мікроскопу.

Застосовували наступну формулу для визначення інгібування бляшкоутворення: % інгібування = $C \cdot 100 / V - 100$

5 де: V= середня кількість бляшок/селезінку для групи без сполуки; C= середня кількість бляшок/селезінку для групи, обробленої сполукою.

Посилання:

N.K. Jerne & A.A. Nordin (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science 140:405.

10 N.K. Jerne, A.A. Nordin & C. Henry (1963) The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells. In: "Cell Bound Antibodies", B. Amos & H. Koprowski, Eds., Wistar Inst. Press, Philadelphia pp, 109-125.

Біологічні дані

Ферментативний аналіз

15

Приклад	РІЗК альфа (мкМ)	РІЗК дельта (мкМ)
1	2,0378	0,015
2	3,391	0,009
3	2,386	0,015
4	1,764	0,033
5	0,749	0,020
6	0,987	0,044
7	1,973	0,013
8	2,494	0,027
9	2,906	0,009
10	0,668	0,009
11	1,199	0,011
12	0,952	0,012
13	1,802	0,013
14	1,832	0,013
15	1,631	0,014
16	1,684	0,016
17	7,678	0,017
18	0,871	0,033
19	3,056	0,033
20	1,839	0,048
21	0,320	0,008
22	0,580	0,008
23	0,129	0,010
24	0,374	0,009
25	0,820	0,026
26	0,368	0,021
27	3,410	0,040
28	1,214	0,004
29	2,585	0,011
30	2,831	0,040
31	3,024	0,021
32	2,036	0,023
33	1,967	0,018
34	1,648	0,014
35	4,232	0,049
36	4,103	0,025
37	7,021	0,031
38	3,306	0,016
39	0,434	0,009
40	0,260	0,006
41	0,515	0,014
42	0,863	0,013

Приклад	РІЗК альфа (мкМ)	РІЗК дельта (мкМ)
43	0,728	0,016
44	1,189	0,016
45	0,860	0,018
46	0,803	0,027
47	0,656	0,025
48	0,518	0,029
49	0,388	0,034
51	0,912	0,044
52	1,024	0,046
53	0,504	0,006
54	0,384	0,005
55	0,661	0,005
56	0,860	0,013
57	0,590	0,025
58	3,060	0,030
59	9,100	0,028
60	3,333	0,045
61	0,589	0,012
62	0,489	0,023
63	0,791	0,051
64	2,331	0,032
65	0,738	0,023
66	1,280	0,014
67	0,262	0,023
68	0,043	0,007
69	0,056	0,003
70	0,121	0,006
71	0,057	0,003
72	0,093	0,004
73	0,054	0,004
74	0,113	0,004
75	0,118	0,004
76	0,106	0,007
77	1,290	0,044
78	0,384	0,012
79	0,781	0,017
80	0,430	0,016
81	0,651	0,02
82	0,066	0,003
83	0,432	0,017
84	0,058	0,009
85	0,569	0,021
86	1,330	0,020
87	0,452	0,012
88	1,336	0,034
89	1,189	0,029
90	1,991	0,038
91	0,924	0,011
92	2,545	0,009
93	0,872	0,024
94	1,714	0,021
95	0,757	0,053

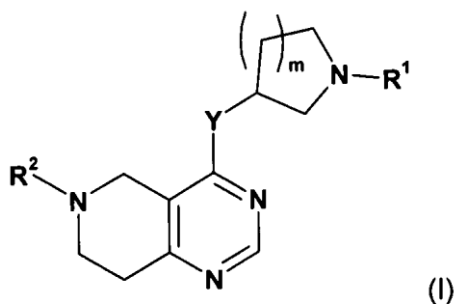
Клітинні аналізи

Приклад	клітинний PI3K δ /IC50 [мкмоль л-1]	mCD86/IC50 CD86 [нмоль л-1]
1	0,153	94,9
5	0,455	125
20	0,2538	120
28	0,268	71,6
65	0,191	570
67	0,047	48,3
68	0,053	14,9
71	0,035	24,7
81	0,246	86,5
82	0,116	46,2

SRBC аналіз

	бляшки/селезінка
Приклад 1 10 мг/кг bid	12608 \pm 4986
Носій (0,5 % CMC 0,5 % Tween80)	168363 \pm 49142

- Далі йдуть додаткові варіанти здійснення даного винаходу:
- 5 Варіант здійснення 1: тетрагідропіридопіримідинова сполука формули (I) та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі:



- де
 Y вибраний з O або NR³;
 10 R¹ вибраний з фенолу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу, або
 -C(O)-R⁴,
 де
 15 R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкіл-сульфоніл-C₁-C₈-алкілу, гетероциклілу, гетероциклілокси, гетероцикліл-C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілу, C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарил-C₁-C₈-алкілу, гідрокси, C₁-C₈-алкокси, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно або N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно,
 20 де "C₁-C₈-алкіл" в N-C₁-C₈-алкіламіно та N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C₁-C₄-алкокси;
 де "C₃-C₁₂-циклоалкіл" в C₃-C₁₂-циклоалкілі та C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;
 25 де "гетероцикліл" вибраний з оксиранілу, азиридинілу, оксетанілу, тіетанілу, азетидинілу, піролідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофенілу, 2,3-дигідрофуранілу, 2,5-дигідрофуранілу, 2,3-дигідротіофенілу, 1-піролінілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, азепанілу, тіепанілу або оксепанілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;
 30
 35

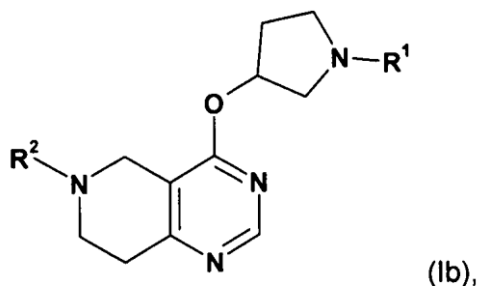
де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, тіофенілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

R² вибраний з фенолу, нафтилу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, хінолінілу або ізохінолінілу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

R³ вибраний з H, C₁-C₄-алкілу або галоген-C₁-C₄-алкілу; та m вибраний з 0 або 1.

Варіант здійснення 2: сполука згідно з варіантом здійснення 1, формули (Ib) та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі:



де R¹ вибраний з фенолу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу,

або -C(O)-R⁴,

де R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкілсульфоніл-C₁-C₈-алкілу, гетероциклілу, гетероциклілокси, гетероцикліл-C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілу, C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарил-C₁-C₈-алкілу, гідрокси, C₁-C₈-алкокси, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно або N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно,

де "C₁-C₈-алкіл" у N-C₁-C₈-алкіламіно та N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C₁-C₄-алкокси;

де "C₃-C₁₂-циклоалкіл" у C₃-C₁₂-циклоалкілі та C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" вибраний з оксиранілу, азиридинілу, оксетанілу, тіетанілу, азетидинілу, піролідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофенілу, 2,3-дигідрофуранілу, 2,5-дигідрофуранілу, 2,3-дигідротіофенілу, 1-піролінілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, азепанілу, тіепанілу або оксепанілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-

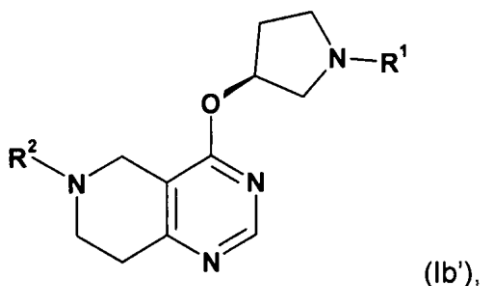
алкіламіно, N, N-ди-С₁-С₈-алкіламіно, С₁-С₈-алкілкарбонілу, галоген-С₁-С₈-алкілкарбонілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілкарбонілу або С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, тіофенілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁-С₈-алкілу, галоген-С₁-С₈-алкілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілу, гідроксилу, С₁-С₈-алкокси, С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілу, аміно, N-С₁-С₈-алкіламіно, N, N-ди-С₁-С₈-алкіламіно, С₁-С₈-алкілкарбонілу, галоген-С₁-С₈-алкілкарбонілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілкарбонілу або С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілкарбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

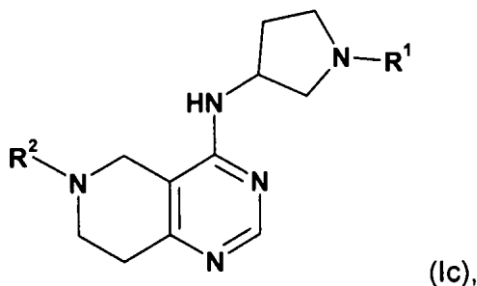
R² вибраний з фенілу, нафтілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, хінолінілу або ізохінолінілу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, С₁-С₈-алкілу, галоген-С₁-С₈-алкілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілу, гідроксилу, С₁-С₈-алкокси, С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілу, аміно, N-С₁-С₈-алкіламіно, N, N-ди-С₁-С₈-алкіламіно, С₁-С₈-алкілкарбонілу, галоген-С₁-С₈-алкілкарбонілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілкарбонілу або С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілкарбонілу.

Варіант здійснення 3: сполука згідно з варіантом здійснення 1 або 2, формули (Ib'):



та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі.

Варіант здійснення 4: сполука згідно з варіантом здійснення 1, формули (Ic) та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі:



де R¹ вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу,

або -C(O)-R⁴,

де

R⁴ вибраний з С₁-С₈-алкілу, галоген-С₁-С₈-алкілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілу, С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілу, С₁-С₈-алкілсульфоніл-С₁-С₈-алкілу, гетероциклілу, гетероциклілокси, гетероцикліл-С₁-С₈-алкілу, С₃-С₁₂-циклоалкілу, С₃-С₁₂-циклоалкіл-С₁-С₈-алкілу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарил-С₁-С₈-алкілу, гідрокси, С₁-С₈-алкокси, аміно, N-С₁-С₈-алкіламіно або N, N-ди-С₁-С₈-алкіламіно,

де "С₁-С₈-алкіл" у N-С₁-С₈-алкіламіно та N, N-ди-С₁-С₈-алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або С₁-С₄-алкокси;

де "C₃-C₁₂-циклоалкіл" у C₃-C₁₂-циклоалкілі та C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

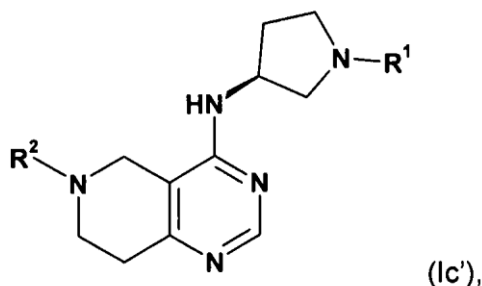
де "гетероцикліл" вибраний з оксиранілу, азиридинілу, оксетанілу, тіетанілу, азетидинілу, піролідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофенілу, 2,3-дигідрофуранілу, 2,5-дигідрофуранілу, 2,3-дигідротіофенілу, 1-піролінілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, азепанілу, тіепанілу або оксепанілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окиснені до різних ступенів окислення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, тіофенілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окиснені до різних ступенів окислення;

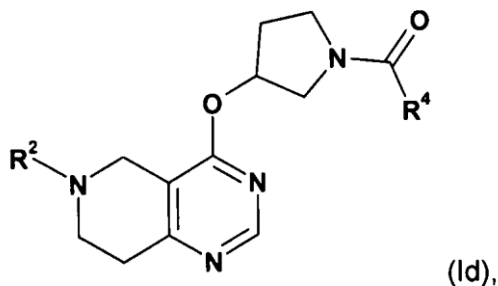
R² вибраний з фенілу, нафтилу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, хінолінілу або ізохінолінілу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу.

Варіант здійснення 5: сполука згідно з варіантом здійснення 1 або 4, формули (Ic'):



та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі.

Варіант здійснення 6: сполука згідно з варіантом здійснення 1, формули (Id) та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі:



де

R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілсульфоніл- C_1 - C_8 -алкілу, гетероциклілу, гетероциклілокси, гетероцикліл- C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_{12} -циклоалкілу, C_3 - C_{12} -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарил- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси, C_1 - C_8 -алкокси, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно або N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно,

де "C₁-C₈-алкіл" у N- C_1 - C_8 -алкіламіно та N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C_1 - C_4 -алкокси;

де "C₃-C₁₂-циклоалкіл" у C₃-C₁₂-циклоалкілі та C₃-C₁₂-циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно, C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу;

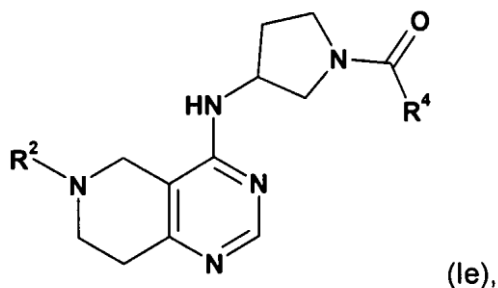
де "гетероцикліл" вибраний з оксиранілу, азиридинілу, оксетанілу, тіетанілу, азетидинілу, піролідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофенілу, 2,3-дигідрофуранілу, 2,5-дигідрофуранілу, 2,3-дигідротіофенілу, 1-піролінілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, азепанілу, тіспанілу або оксепанілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно, C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, тіофенілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тріазолілу, 1,2,4-тріазолілу, 1,2,5-тріазолілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-тріазинілу, 1,2,4-тріазинілу або 1,3,5-тріазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно, C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення; та

R^2 вибраний з фенілу, нафтилу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, хінолінілу або ізохінолінілу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно, C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу.

Варіант здійснення 7: сполука згідно з варіантом здійснення 1, формули (Ie) та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі:



де R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілсульфоніл- C_1 - C_8 -алкілу, гетероциклілу, гетероциклілокси, гетероцикліл- C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_{12} -циклоалкілу, C_3 - C_{12} -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарил- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси, C_1 - C_8 -алкокси, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно або N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно,

де "C₁-C₈-алкіл" у N-C₁-C₈-алкіламіно та N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C₁-C₄-алкокси;

де "C₃-C₁₂-циклоалкіл" у C₃-C₁₂-циклоалкілі та C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

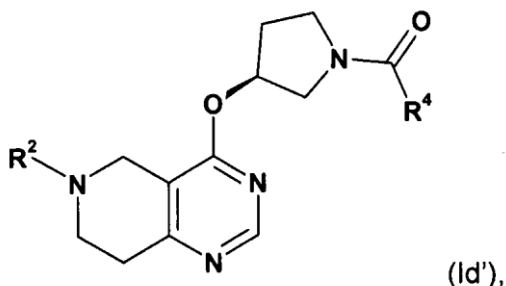
де "гетероцикліл" вибраний з оксиранілу, азиридинілу, оксетанілу, тіетанілу, азетидинілу, піролідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофенілу, 2,3-дигідрофуранілу, 2,5-дигідрофуранілу, 2,3-дигідротіофенілу, 1-піролінілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, азепанілу, тіспанілу або оксепанілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, тіофенілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення; та

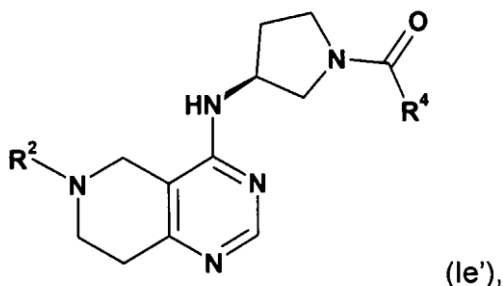
R² вибраний з фенілу, нафтилу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, хінолінілу або ізохінолінілу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N, N-ди-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу.

Варіант здійснення 8: сполука згідно з варіантом здійснення 1, формули (Id'):



та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі.

Варіант здійснення 9: сполука згідно з варіантом здійснення 1, формули (Ie'):



та/або її таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі.

Варіант здійснення 10: сполука згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1-9, де

R^2 вибраний з нафтилу, піридилу або піримідинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно, N- C_1 - C_8 -алкіламіно, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно, C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілкарбонілу.

Варіант здійснення 11: сполука згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1-10, де

R^1 , якщо він присутній, представляє собою $-C(O)-R^4$, де

R^4 вибраний з гетероциклілу, C_4 - C_8 -циклоалкілу або гетероарилу;

де " C_3 - C_{12} -циклоалкіл" може бути незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, C_1 - C_4 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_4 -алкокси;

де "гетероцикліл" вибраний з піролідинілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу або піперазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C_1 - C_4 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_4 -алкілкарбонілу;

де "гетероцикліл" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

де "гетероарил" вибраний з фуранілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, піридилу, піразинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу, гідроксилу;

де "гетероарил" може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N та/або S гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення.

Варіант здійснення 12: сполука згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1-10, де

R^1 , якщо він присутній, представляє собою $-C(O)-R^4$, та

R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси або N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно,

де " C_1 - C_8 -алкіл" в N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C_1 - C_4 -алкокси.

Варіант здійснення 13: сполука формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-12, у вигляді солі, вибраної з

a) цитрату, фумарату або нападизилату; або

b) фосфату, гідрохлориду або гіпурату.

Варіант здійснення 14: сполука формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13, для застосування як фармацевтичний засіб.

Варіант здійснення 15: комбінація, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13, та один або більше терапевтично активних агентів.

Варіант здійснення 16: застосування сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13, для одержання лікарського засобу для лікування захворювань або розладів, які опосередковані активністю PI3K ферментів, переважно активністю PI3K δ ізоформи.

Варіант здійснення 17: фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

Варіант здійснення 18: спосіб модулювання активності PI3K ферментів, переважно PI3K δ ізоформи у суб'єкта, що включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13.

Варіант здійснення 19: спосіб лікування розладу або захворювання, опосередкованого PI3K ферментами, переважно PI3K δ ізоформою, що включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13.

Варіант здійснення 20: спосіб згідно з варіантом здійснення 19, де розлад або захворювання вибране з аутоімунних розладів, запальних захворювань, алергічних захворювань, захворювань дихальних шляхів, таких як астма та ХОЗЛ, відторгнення трансплантату; синтез антитіл, презентація антигену, синтез цитокінів або лімфоїдний органогенез є порушеним або небажаним, включаючи ревматоїдний артрит, пухирчатку звичайну, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, важку міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-зв'язаний васкуліт, кріоглобулінемію, тромбоцитичну тромбоцитопенічну пурпуру, хронічну аутоімунну кропив'янку, алергію (атопічний

дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (антитіло-опосередковане відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами гіпергостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантату та рак гематопоетичного походження, включаючи, але не обмежуючись ними, множинну мієлому, лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз; лімфолейкоз; мієлоїдний лейкоз; неходжкінську лімфому, лімфому, справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію; мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією та макроглобулінемію Вальденстрема.

Варіант здійснення 21: спосіб згідно з варіантом здійснення 19, де розлад або захворювання вибране з ревматоїдного артриту (RA), пухирчатки звичайної (PV), ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ITP), тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (TTP), аутоімунної гемолітичної анемії (AIHA), набуті гемофілії типу А (AHA), системного червоного вовчаку (SLE), розсіяного склерозу (MS), важкої міастенії (MG), синдрому Шегрена (SS), ANCA-зв'язаного васкуліту, кріоглобулінемії, хронічної аутоімунної кропив'янки (CAU), алергії (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдрому Гудпасчера, відторгнення трансплантату та раку гематопоетичного походження.

Варіант здійснення 22: застосування сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13, для лікування розладу або захворювання у суб'єкта, опосередкованого активністю PI3K ферментів, переважно активністю PI3Kδ ізоформи.

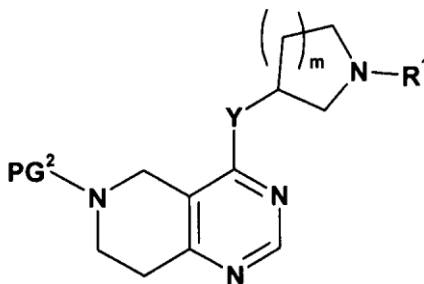
Варіант здійснення 23: застосування сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13, для лікування розладу або захворювання, вибраного з аутоімунних розладів, запальних захворювань, алергічних захворювань, захворювань дихальних шляхів, таких як астма та ХОЗЛ, відторгнення трансплантату; синтез антитіл, презентація антигену, синтез цитокінів або лімфоїдний органогенез є порушеним або небажаним, включаючи ревматоїдний артрит, пухирчатку звичайну, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, важку міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-зв'язаний васкуліт, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, хронічну аутоімунну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (антитіло-опосередковане відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами гіпергостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантату та рак гематопоетичного походження, включаючи, але не обмежуючись ними, множинну мієлому, лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз; лімфолейкоз; мієлоїдний лейкоз; неходжкінську лімфому, лімфому, справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію; мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією та макроглобулінемію Вальденстрема.

Варіант здійснення 24: застосування сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1-13, для лікування розладу або захворювання, вибраного з ревматоїдного артриту (RA), пухирчатки звичайної (PV), ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ITP), тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (TTP), аутоімунної гемолітичної анемії (AIHA), набуті гемофілії типу А (AHA), системного червоного вовчаку (SLE), розсіяного склерозу (MS), важкої міастенії (MG), синдрому Шегрена (SS), ANCA-зв'язаного васкуліту, кріоглобулінемії, хронічної аутоімунної кропив'янки (CAU), алергії (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдрому Гудпасчера, відторгнення трансплантату та раку гематопоетичного походження.

Варіант здійснення 25: спосіб одержання сполуки формули (I) згідно з варіантом здійснення 1,

що включає стадії способу А:

b) деблокування сполуки формули (E):



(E)

де PG^2 представляє собою підходящу захисну групу та R^1 , Y та m приймають значення, визначені для сполуки формули (I),

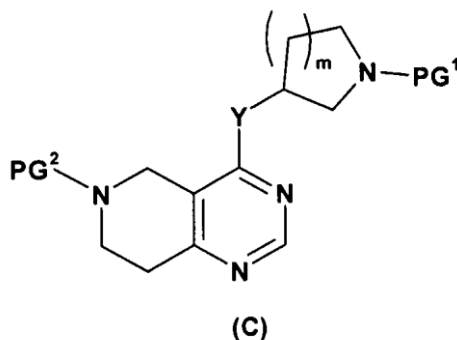
с) з наступною реакцією з

R^2-Hal ,

5 де R^2 приймає значення, визначені для сполуки формули (I), та Hal представляє собою галоген, за стандартних умов реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи ліганд з паладієвим каталізатором, у присутності основи, у органічному розчиннику;

де одержання сполуки формули (E) включає стадію

d) видалення PG^1 зі сполуки формули (C):



10 де PG^1 представляє собою підходящу захисну групу, та інші замісники приймають значення, визначені вище,

е) з наступною реакцією конденсації з

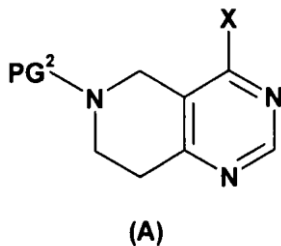
R^1-Act ,

15 де коли R^1 представляє собою $-C(O)-R^4$, де R^4 приймає значення, визначені для сполуки формули (I), та Act представляє собою активуючу групу або гідроксигрупу, реакція конденсації представляє собою утворення амідів, карбамідів або карбамінових ефірів, або

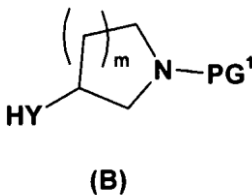
де коли R^1 вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу, та Act представляє собою галоген, реакцію конденсації здійснюють у присутності амінової основи або, альтернативно, реакцію здійснюють за стандартних умов реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи ліганд з паладієвим каталізатором у присутності основи;

де одержання сполуки формули (C) включає стадію

а) конденсації сполуки формули (A):



25 де X представляє собою галоген, та PG^2 приймає значення, визначені вище; зі сполукою формули (B):



де замісники приймають значення, визначені вище,

30 де коли YN представляє собою OH та X представляє собою галоген, реакцію проводять у присутності підходящої основи, або

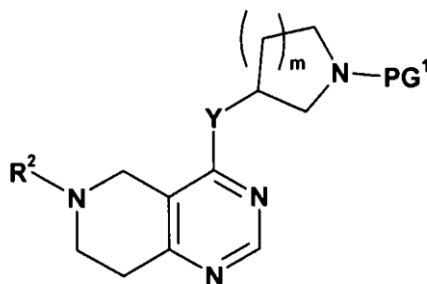
де коли YH представляє собою NR^3H та X представляє собою галоген, реакцію проводять у присутності підходящої основи, або

де коли YH представляє собою NR^3H та X представляє собою гідрокси, застосовують основу, що каталізує реакцію конденсації із застосуванням фосфонію;

5 або, альтернативно, включає стадії а), d) та е) способу А, як визначено вище, виходячи зі сполуки формули (A), де PG^2 представляє собою R^2 ;

або, альтернативно, включає стадії способу В:

d) деблокування сполуки формули (D):



(D)

10 де PG^1 представляє собою підходящу захисну групу, та інші замісники приймають значення, визначені вище,

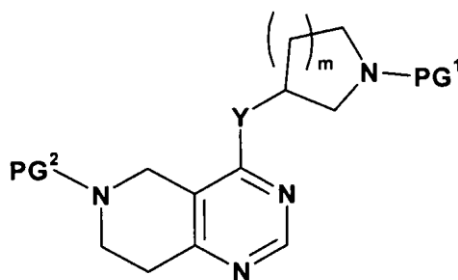
е) з наступною реакцією конденсації з R^1 -Act,

15 де коли R^1 представляє собою $-C(O)-R^4$, де R^4 приймає значення, визначені для сполуки формули (I), та Act представляє собою активуючу групу або гідроксигрупу, реакція конденсації представляє собою утворення амід, карбаміду або карбамінового ефіру, або

де коли R^1 вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу та Act представляє собою галоген, реакцію конденсації здійснюють у присутності амінової основи або, альтернативно, реакцію здійснюють за стандартних умов реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи ліганд з паладієвим каталізатором у присутності основи;

де одержання сполуки формули (D) включає стадію

b) видалення PG^1 зі сполуки формули (C):



(C)

25 де PG^1 представляє собою підходящу захисну групу, та інші замісники приймають значення, визначені вище,

с) з наступною реакцією конденсації з R^2 -Hal,

30 де R^2 приймає значення, визначені для сполуки формули (I) та Hal представляє собою галоген, за стандартних умов реакції Бухвальда-Хартвіга, застосовуючи ліганд з паладієвим каталізатором, у присутності основи, у органічному розчиннику;

де сполуку формули (C) отримують, як описано вище;

або, альтернативно, включає стадії а), b) та с) способу В, як визначено вище, виходячи зі сполуки формули (B), де PG^1 представляє собою R^1 ,

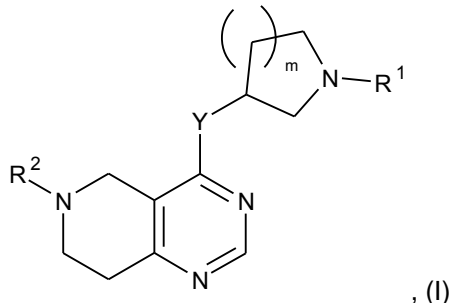
35 або, при необхідності, перетворення сполуки формули (I) у іншу сполуку формули (I), перетворення солі отриманої сполуки формули (I) у вільну основу або іншу сіль, перетворення

отриманої вільної сполуки формули (I) в її сіль, та/або розділення отриманої суміші ізомерів сполуки формули I на окремі ізомери.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Тетрагідропіридопіримідинова похідна формули (I) та/або її таутомери та/або N-оксиди, та/або фармацевтично прийнятні солі:



де

10 Y вибраний з O або NR³;

R¹ вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу або

-C(O)-R⁴, де

15 R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкілсульфоніл-C₁-C₈-алкілу, гетероциклілу, гетероциклілокси, гетероцикліл-C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілу, C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарил-C₁-C₈-алкілу, гідрокси, C₁-C₈-алкокси, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно або N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно,

20 де 'C₁-C₈-алкіл' у N-C₁-C₈-алкіламіно та N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C₁-C₄-алкокси;

де 'C₃-C₁₂-циклоалкіл' у C₃-C₁₂-циклоалкілі та C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

25 де 'гетероцикліл' вибраний з оксиранілу, азиридинілу, оксетанілу, тіетанілу, азетидинілу, піролідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофенілу, 2,3-дигідрофуранілу, 2,5-дигідрофуранілу, 2,3-дигідротіофенілу, 1-піролінілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, азепанілу, тіепанілу або оксепанілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

30 де 'гетероцикліл' може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N- та/або S-гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

де 'гетероарил' вибраний з фуранілу, тіофенілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де 'гетероарил' може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N- та/або S-гетероатоми можуть також необов'язково бути окислені до різних ступенів окислення;

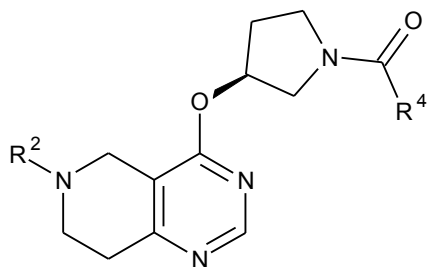
45 R² вибраний з фенілу, нафтилу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, хінолінілу або ізохінолінілу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу,

гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу;

R³ вибраний з H, C₁-C₄-алкілу або галоген-C₁-C₄-алкілу; та

5 m вибраний з 0 або 1.

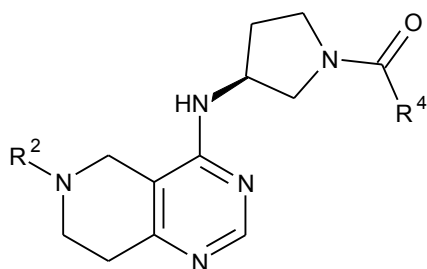
2. Сполука за п. 1 формули (Id')



(Id')

та/або її таутомери та/або N-оксиди, та/або фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 1 формули (Ie')



(Ie')

та/або її таутомери та/або N-оксиди, та/або фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де

R² вибраний з нафтилу, піридилу або піримідинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно, N-C₁-C₈-алкіламіно, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де

R¹, якщо він присутній, являє собою -C(O)-R⁴, де

R⁴ вибраний з гетероциклілу, C₄-C₈-циклоалкілу або гетероарилу;

де 'C₃-C₁₂-циклоалкіл' може бути незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, C₁-C₄-алкілу, гідроксилу, C₁-C₄-алкокси;

де 'гетероцикліл' вибраний з піролідинілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу або піперазинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, галогену, C₁-C₄-алкілу, гідроксилу, C₁-C₄-алкілкарбонілу;

де 'гетероцикліл' може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N- та/або S-гетероатоми можуть також необов'язково бути окиснені до різних ступенів окиснення;

де 'гетероарил' вибраний з фуранілу, імідазолілу, піразолілу, тiazолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, піридилу, піразинілу; кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, гідроксилу;

де 'гетероарил' може бути приєднаний через гетероатом або атом вуглецю, та де N- та/або S-гетероатоми можуть також необов'язково бути окиснені до різних ступенів окиснення.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де

R¹, якщо він присутній, являє собою -C(O)-R⁴, та

R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси або N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно,

де 'C₁-C₈-алкіл' у N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіно може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси або C₁-C₄-алкокси.

7. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що складається з

{(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону;

{3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

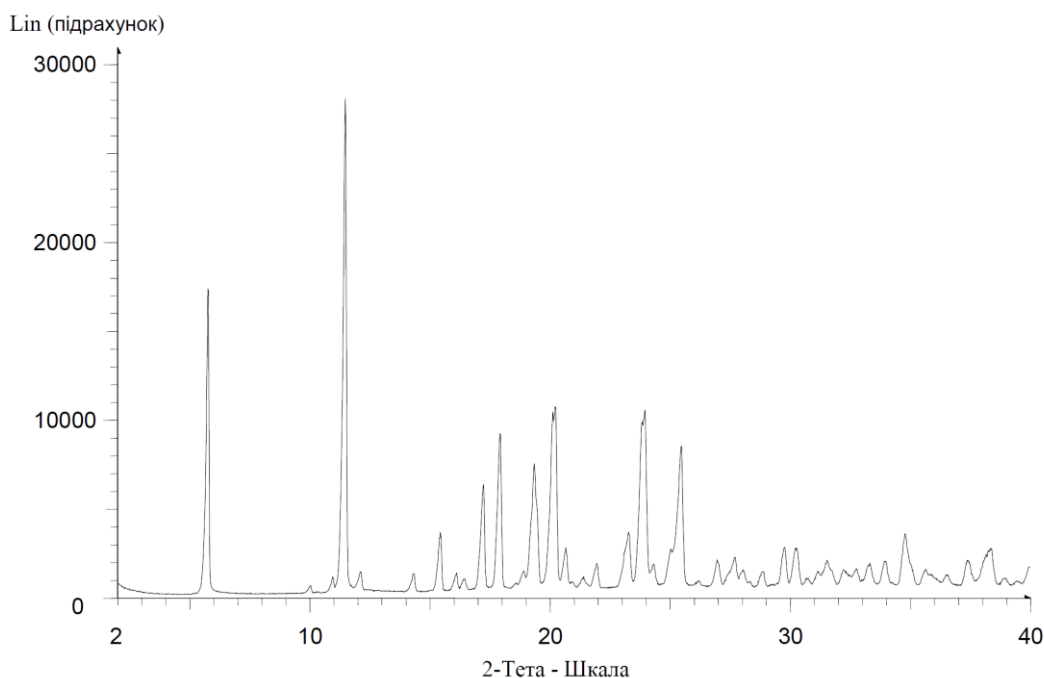
- {3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}оксазол-5-ілметанону;
 {(S)-3-[6-(6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону та
- 5 {3-[6-(6-метоксипіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону.
8. Сполука формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-7, у вигляді солі, вибраної з
- a) цитрату, фумарату або нападизилату; або
- b) фосфату, гідрохлориду або гіпурату.
- 10 9. {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон або його фармацевтично прийнятна сіль.
10. {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон або його фармацевтично прийнятна сіль.
- 15 11. 1-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}пропан-1-он або його фармацевтично прийнятна сіль.
12. {(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон або його фармацевтично прийнятна сіль.
13. 1-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}пропан-1-он або його фармацевтично прийнятна сіль.
- 20 14. Цитрат {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону.
15. Сіль за п. 14 у вигляді моногідрату, яка **відрізняється** тим, що її порошкова рентгенівська дифрактограма містить наступні піки, виражені у градусах 2-тета: 5,7, 11,5, 12,1, 14,3, 15,4, 17,2,
- 25 17,9, 19,3, 20,2, 20,7, 21,9, 23,3, 23,9, 25,5, 27,0, 27,7, 29,8 та 30,3.
16. Фумарат {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону.
17. Сіль за п. 16 у вигляді моногідрату, яка **відрізняється** тим, що її порошкова рентгенівська дифрактограма містить наступні піки, виражені у градусах 2-тета: 6,0, 6,5, 9,8, 12,3, 13,1, 15,6,
- 30 17,7, 19,1, 19,7, 23,9, 24,7, 24,9, 25,2, 26,4 та 27,0.
18. Нападизилат {(S)-3-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ілокси]піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанону.
19. Сіль за п. 18 у вигляді моногідрату, яка **відрізняється** тим, що її порошкова рентгенівська дифрактограма містить наступні піки, виражені у градусах 2-тета: 4,3, 8,5, 9,4, 12,2, 12,9, 13,5,
- 35 15,0, 15,6, 16,0, 17,7, 18,9, 19,3, 20,0, 20,8, 21,2, 22,0, 23,0, 24,5 та 26,5.
20. Фосфат 1-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}пропан-1-ону.
21. Сіль за п. 20 у безводній формі, яка **відрізняється** тим, що її порошкова рентгенівська дифрактограма містить наступні піки, виражені у градусах 2-тета: 5,2, 9,8, 10,3, 11,6, 14,9, 15,5,
- 40 15,9, 16,6, 19,5, 20,7, 21,5, 22,1, 23,3, 25,8, 26,4, 27,2 та 28,2.
22. Гідрохлорид 1-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}пропан-1-ону.
23. Сіль за п. 22 у безводній формі, яка **відрізняється** тим, що її порошкова рентгенівська дифрактограма містить наступні піки, виражені у градусах 2-тета: 5,6, 11,0, 11,3, 11,8, 14,7, 17,1,
- 45 18,7, 19,4, 22,0, 22,6, 23,1, 23,7, 24,9 та 25,5.
24. Гіпурат 1-{(S)-3-[6-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-іламіно]піролідин-1-іл}пропан-1-ону.
25. Сіль за п. 24 у безводній формі, яка **відрізняється** тим, що її порошкова рентгенівська дифрактограма містить наступні піки, виражені у градусах 2-тета: 5,2, 7,5, 10,3, 10,9, 11,8, 13,1,
- 50 16,1, 16,7, 17,7, 18,4, 21,2, 23,2, 24,2 та 26,2.
26. Сполука формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-25, для застосування як фармацевтичного засобу.
27. Комбінація, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-25, та один або більше терапевтично активних агентів.
- 55 28. Застосування сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-25, для одержання лікарського засобу для лікування захворювань або розладів, які опосередковані активністю РІЗК-ферментів, переважно активністю РІЗКδ-ізоформи.
29. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-25, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

30. Спосіб лікування розладу або захворювання, опосередкованого PI3K-ферментами, переважно PI3Kδ-ізоформою, що включає стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-25.

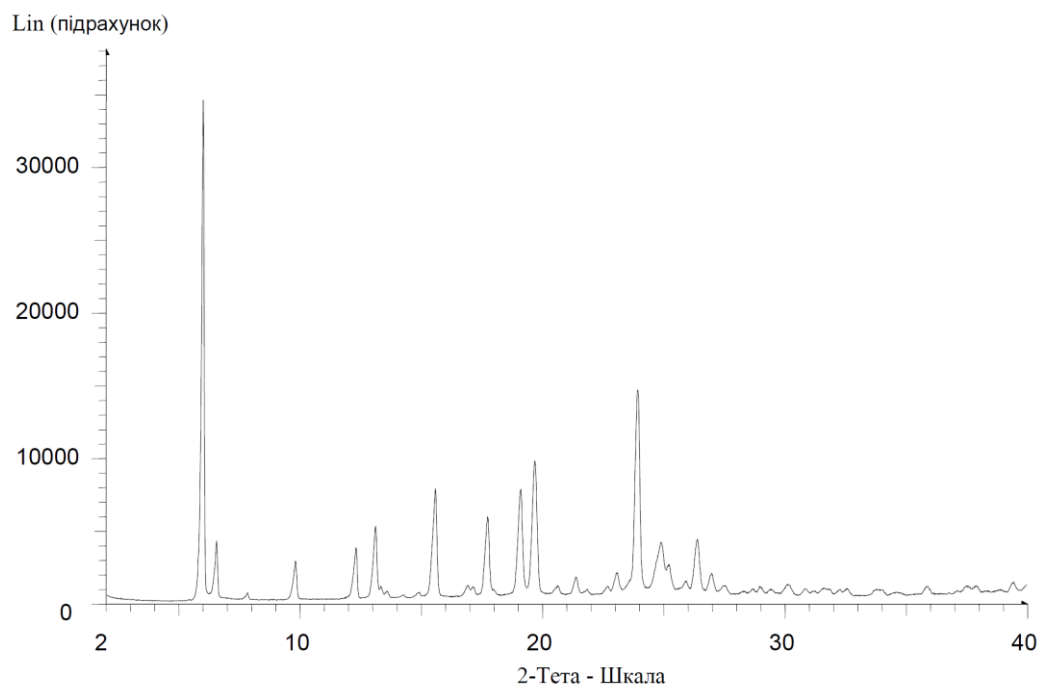
31. Спосіб за п. 30, де розлад або захворювання вибрано з ревматоїдного артриту (RA), пухирчатки звичайної (PV), ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ITP), тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (TTP), аутоімунної гемолітичної анемії (AIHA), набуті гемофілії типу A (AHA), системного червоного вовчака (SLE), розсіяного склерозу (MS), важкої міастенії (MG), синдрому Шегрена (SS), ANCA-асоційованих васкулітів, кріоглобулінемії, хронічної аутоімунної кропив'янки (CAU), алергії (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдрому Гудпасчера, відторгнення трансплантата та раку гематопоетичного походження.

32. Застосування сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-25, для лікування розладу або захворювання у суб'єкта, опосередкованого активністю PI3K-ферментів, переважно активністю PI3Kδ-ізоформи.

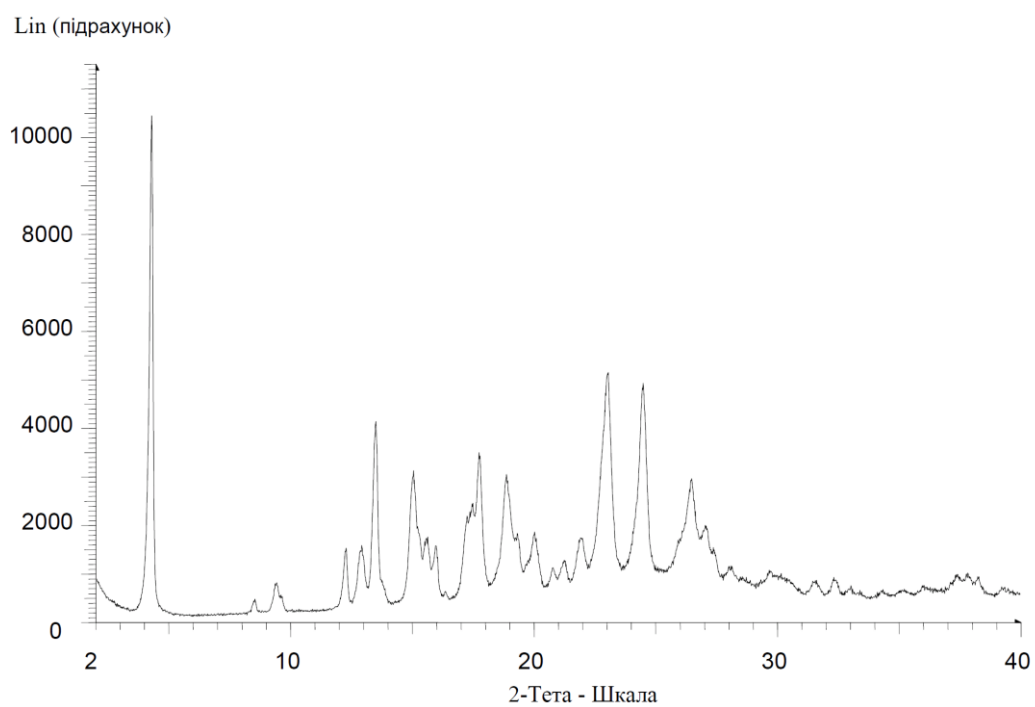
33. Застосування сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-25, для лікування розладу або захворювання, вибраного з ревматоїдного артриту (RA), пухирчатки звичайної (PV), ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ITP), тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (TTP), аутоімунної гемолітичної анемії (AIHA), набуті гемофілії типу A (AHA), системного червоного вовчака (SLE), розсіяного склерозу (MS), важкої міастенії (MG), синдрому Шегрена (SS), ANCA-асоційованих васкулітів, кріоглобулінемії, хронічної аутоімунної кропив'янки (CAU), алергії (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергічний риніт), синдрому Гудпасчера, відторгнення трансплантата та раку гематопоетичного походження.



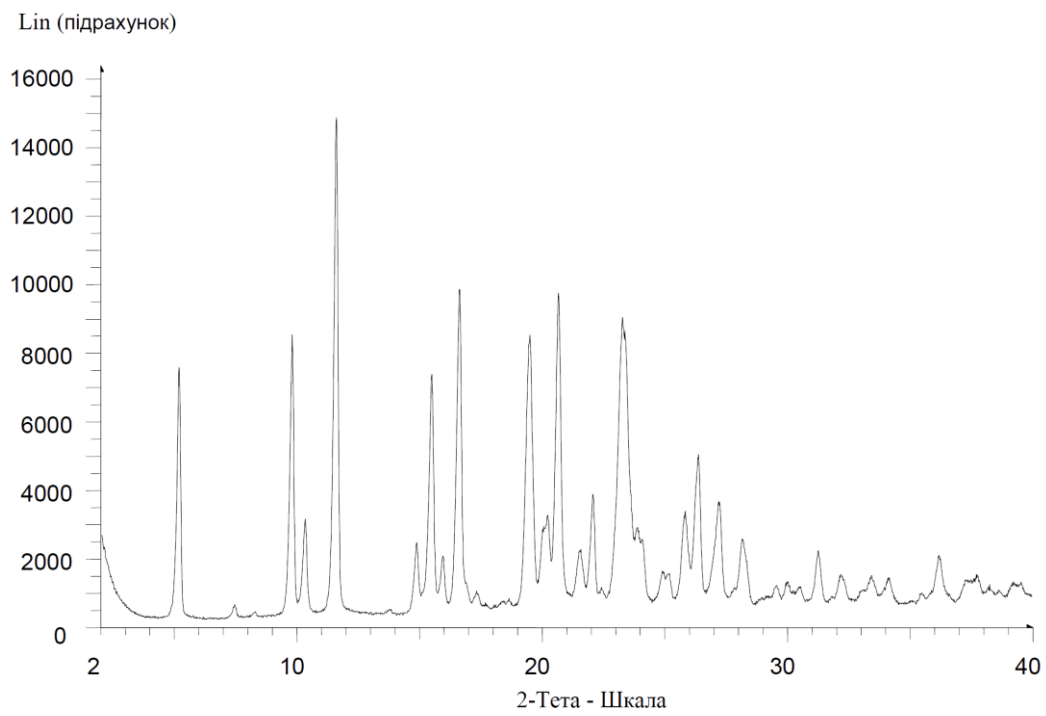
ФІГ. 1



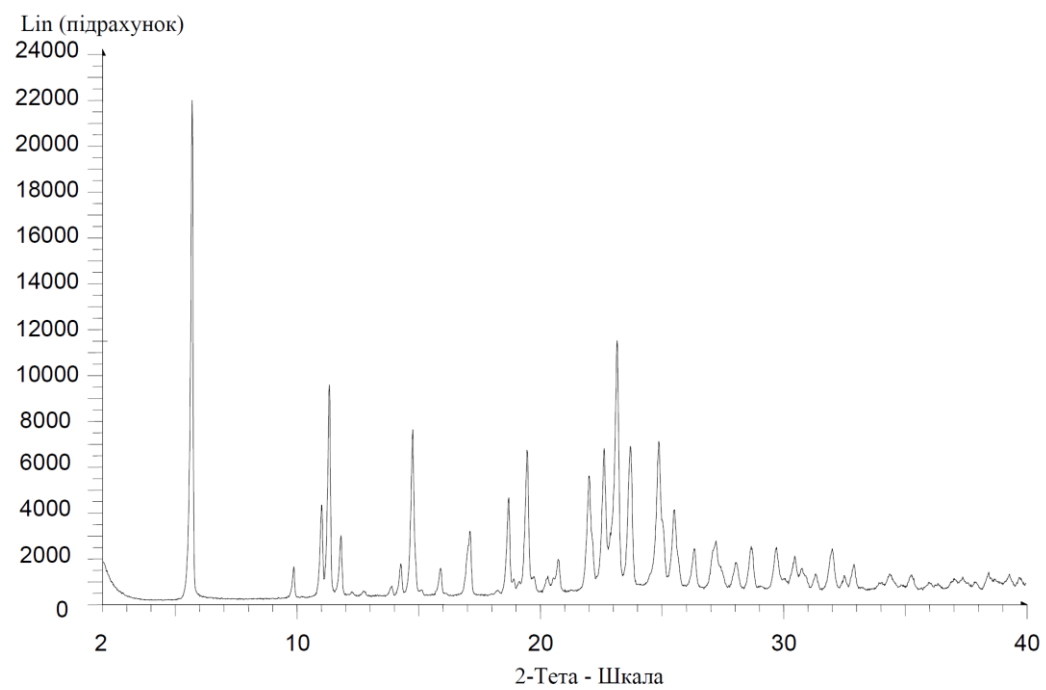
ФІГ. 2



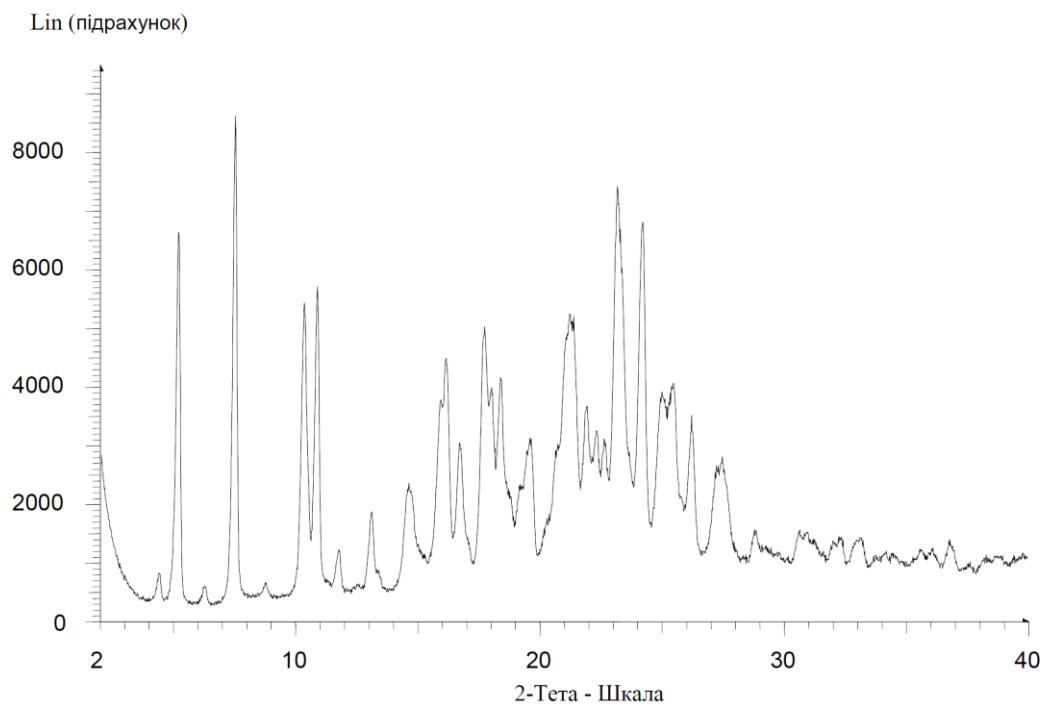
ФІГ. 3



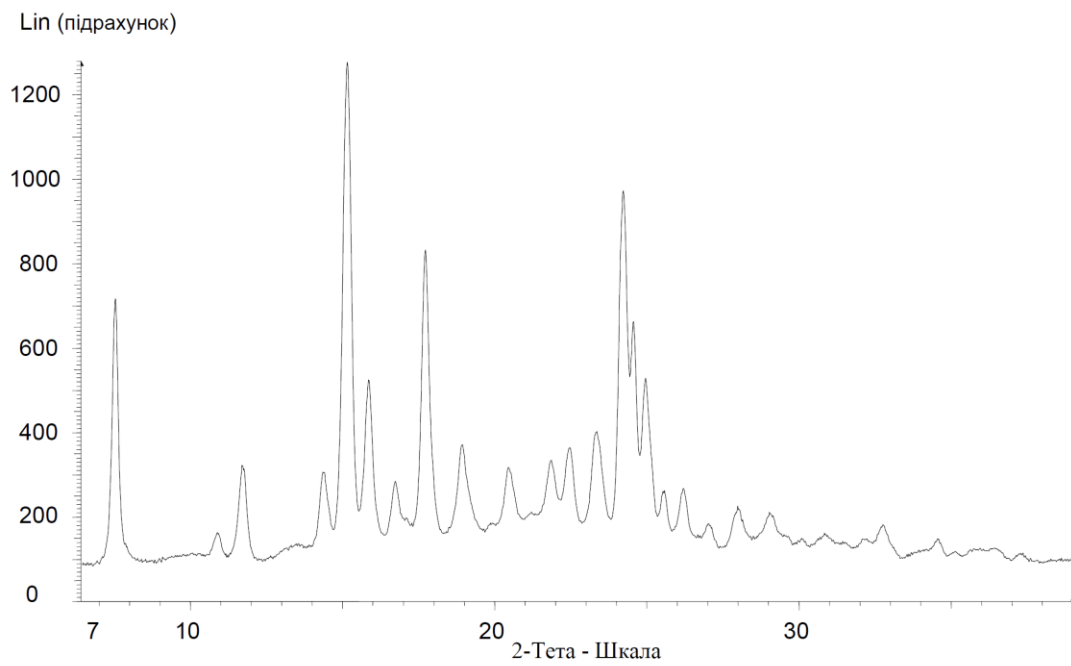
ФІГ. 4



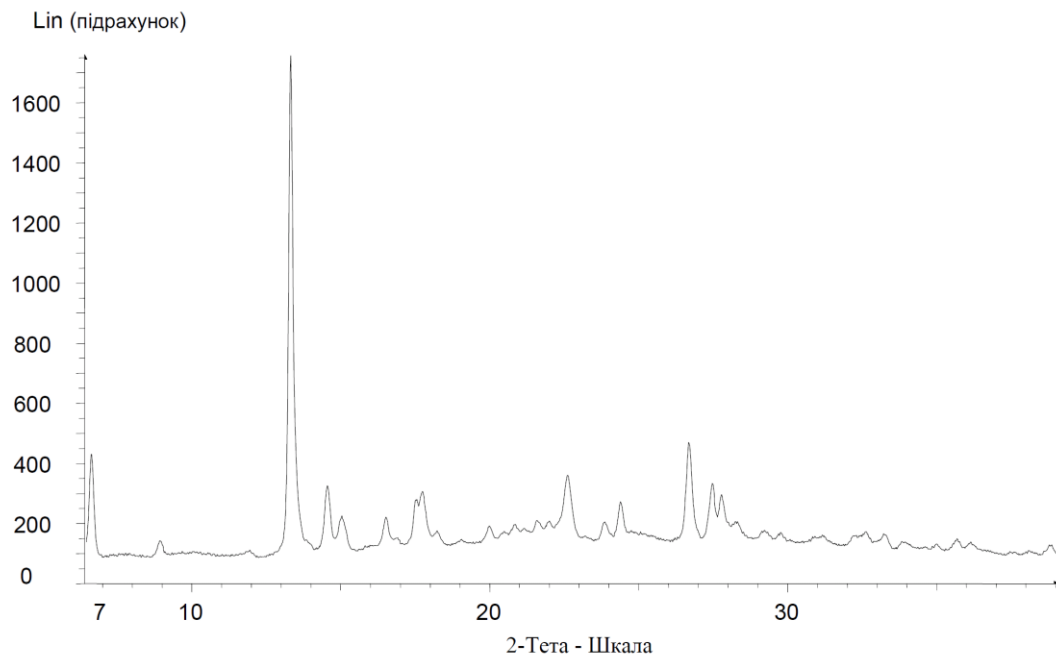
ФІГ. 5



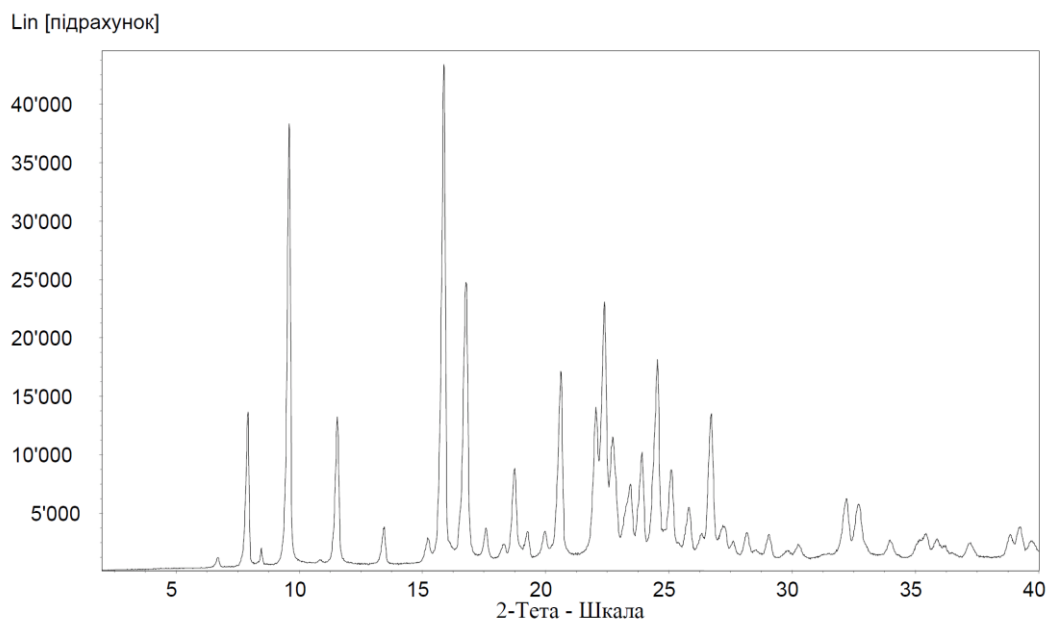
ФІГ. 6



ФІГ. 7



ФІГ. 8



ФІГ. 9

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601