



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96284 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИМІДИНУ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ЯК ІНГІБІТОРИ РІ-3 КІНАЗИ, ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200809431

(22) 22.01.2007

(24) 25.10.2011

(86) PCT/US2007/001708, 22.01.2007

(31) 60/760,789

(32) 20.01.2006

(33) US

(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.

(72) БЮРГЕР МЕТЬЮ, US, НІ ЖІ-ДЖІ, UG/US, ПЕККИ САБІНА, IT/US, АТАЛЛА ГОРДАНА, CA/US, БАРТУЛІС САРА, US, ФРЕЙЗЕР КЕЛЛІ, US, СМІТ ААРОН, US, ВЕРХАГЕН ЖОЕЛЬ, US, ЖАНГ ЯНЧЕН, CN/US, ВАГМЕН АЛЛАН, US, НГ САЙМОН, US, ПФІСТЕР КІТ, US, ПУН ДЕНІЕЛ, US, ЛУЇ АЛІСІЯ, US, ПІК ТЕРЕЗА, US, БАРСАНТІ ПОЛ, US, ІВАНОВІЧ ЕДВІН, US, ФЕНТЛ УЕНДІ, US, ХЕНДРІКСОН ТОМАС, US, КНАПП МАРК, US, МЕРІТТ ХАННЕ, US, ВОЛІВА ЧАРЛЬЗ, US, ВІЗМАНН МЕРІОН, DE/US, КСІН КСІХУА, CN/US

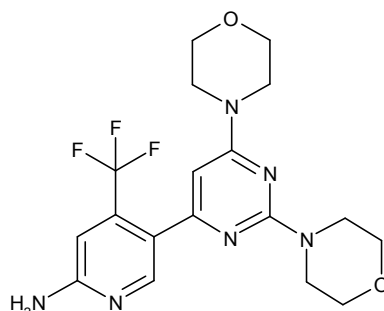
(73) НОВАРТИС АГ, CH

(56) WO 2004/048365 A (CHIRON CORP [US]; NUSS JOHN M [US]; PECCHI SABINA [US]; RENHOWE PAUL A), 10.06.2004

WO 2006/005914 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BAILEY JOHN PETER [GB]), 19.01.2006

WO 2005/028444 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FINK CYNTHIA ANNE [US]; P), 31.03.2005

(57) 1. Сполука, яка має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та ефективну кількість сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

3. Композиція за п. 2, яка додатково містить принаймні один додатковий агент для лікування раку.

4. Композиція за п. 3, у якій принаймні один додатковий агент для лікування раку являє собою ваталаніб, іматиніб або гефітиніб.

5. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для інгібування активності РІЗ-К, для лікування раку у людини або тварини.

6. Застосування за п. 5, яке додатково включає введення людині або тварині принаймні одного додаткового агента для лікування раку.

7. Застосування за п. 6, у якому принаймні один додатковий агент для лікування раку являє собою ваталаніб, іматиніб або гефітиніб.

8. Застосування за п. 5, у якому рак являє собою рак молочної залози, рак сечового міхура, колоректальний рак, гліому, гліобластому, рак легенів, гепатоцелюлярний рак, рак шлунка, меланому, рак щитовидної залози, рак ендометрія, рак нирок, рак шийки матки, рак підшлункової залози, рак стравоходу, рак передміхурової залози, рак головного мозку або рак яєчників.

(13) C2

(11) 96284

(19) UA

9. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль для застосування у лікуванні раку.

10. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятої солі у виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

11. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль для застосування як лікарського засобу.

Даний винахід відноситься до нових інгібіторів фосфатидилінозит (PI) 3-кінази, їх фармацевтично прийнятних солей та проліків; до композицій нових сполук, окремо або в комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним засобом, з фармацевтично прийнятним носієм; та до застосування нових сполук, окремо або в комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним засобом, для профілактики або лікування цілого ряду захворювань, переважно - таких, що характеризуються аномальною активністю факторів росту, рецепторів тирозинкіназ, протеїнсерін/треонінкіназ, пов'язаних з білком G рецепторів та фосфоліпідкіназ та фосфатаз.

Фосфатидилінозит-3-кінази (PI3K) являють собою сімейство ліпідних та серінових/треонінових кіназ, які каталізують перенос фосфату в D-3'-положення інозит-вмісних ліпідів з утворенням фосфоінозит-3-фосфату (PIP), фосфоінозит-3,4-дифосфату (PIP₂) та фосфоінозит-3,4,5-трифосфату (PIP₃), які, у свою чергу, діють як вторинні месенджери у каскадах передачі сигналів шляхом залучення білків, які містять гомологічні плекстрину FYVE, Phox та інші єднальні фосфоліпіди домени, у різні передавальні сигнали комплекси, які часто присутні на плазматичній мембрані (Vanhaesebroeck et al., *Annu. Rev. Biochem.* 70:535 (2001); Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615 (2001)). Серед PI3K, що належать двом класам, які є підкласами класу 1, PI3K класи 1A являють собою гетеродимери, що складаються з каталітичної субодиниці p110 (ізоформи α , β , δ), конститутивно асоційованої з регуляторною субодиницею, що може являти собою p85 α , p55 α , p50 α , p85 β або p55 γ . Підклас, що являє собою клас 1B, складається з одного представника сімейства, а саме, гетеродимеру, що включає каталітичну субодиницю p110 γ , асоційовану із двома регуляторними субодиницями p101 або p84 (Fruman et al., *Annu. Rev. Biochem.* 67:481 (1998); Suire et al., *Curr. Biol.* 15:566 (2005)). Модулярні домени субодиниць p85/55/50 включають домени, гомологічні Src (SH2), які зв'язують залишки фосфотирозину в контексті специфічної послідовності на активованому рецепторі та цитоплазматичних тирозинкіназах, що приведе до активації та локалізації PI3K класу 1A. PI3K класу 1B активуються безпосередньо зшитими із протеїном G рецепторами, з якими зв'язується широка розмаїтість пептидних та непептидних лігандів (Stephens et al., *Cell* 89:105 (1997)); Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615-675 (2001)). У результаті фосфоліпідні продукти PI3K класу 1, що утворилися, зв'язують рецептори, розташовані вище в шляху передачі сигналу з розташованими нижче в шляху передачі

сигналу клітинними елементами, що роблять вплив на проліферацію, виживання, хемотаксис, спрямовану міграцію клітин, рухливість, метаболізм, запальні та алергійні відповіді, транскрипцію та трансляцію (Cantley et al., *Cell* 64:281 (1991); Escobedo and Williams, *Nature* 335:85 (1988); Fantl et al., *Cell* 69:413 (1992)).

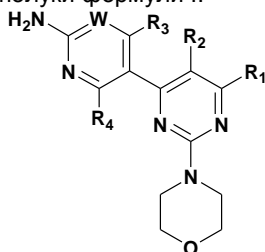
У багатьох випадках PIP2 та PIP3 приводять до рекрутменту Akt, людського продукту, гомологічного вірусного онкогену v-Akt, на плазматичній мембрані, де він діє як вузлова точка для багатьох внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів, важливих для росту та виживання (Fantl et al., *Cell* 69:413-423(1992); Bader et al., *Nat. Rev. Cancer* 5:921 (2005); Vivanco and Sawyer, *Nat. Rev. Cancer* 2:489 (2002)). Аномальна регуляція PI3K, що часто підвищує виживання завдяки активації Akt, є одним з найбільш переважаючих явищ при раку в людини та, як встановлено, відбувається на декількох рівнях. У гена-супресора пухлин PTEN, що дефосфорилує фосфоінозитиди в 3'-положенні інозитного кільця та тому має здатність антагонізувати активність PI3K, у багатьох типах пухлин відсутня функціональна активність. В інших типах пухлин відбувається ампліфікація генів, що кодують ізоформу p110 α , PIK3CA та Akt, та підвищений рівень експресії білкових продуктів цих генів був продемонстрований при деяких видах раку людини. Крім того, для деяких видів раку людини описані мутації та транслокації субодиниці p85 α , що служать для підвищувальної регуляції комплексу p85-p110. І, нарешті, встановлено, що соматичні міссенс-мутації PIK3CA, які активують шляхи подальшої передачі сигналу, досить часто зустрічаються при багатьох видах раку людини (Kang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005); Samuels et al., *Science* 304:554 (2004); Samuels et al., *Cancer Cell* 7:561-573(2005)). Ці дані свідчать про те, що порушення регуляції фосфоінозит-3-кінази та компонентів, що знаходяться вище та нижче в цьому шляху передачі сигналу, є одним з найпоширеніших видів порушення регуляції, асоційованих з раком та проліферативними захворюваннями людини (Parsons et al., *Nature* 436:792(2005); Hennessey et al., *Nature Rev. Drug Dis.* 4:988-1004 (2005)).

Даний винахід відноситься до нових інгібіторів фосфатидилінозит 3-кінази (PI3K), фармацевтичних композицій, які включають ці сполуки, способів інгібування фосфатидилінозит 3-кінази (PI3K) та способів лікування проліферативних захворювань.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до нових інгібіторів фосфатидилінозит 3-кінази (PI3K), які є сполуками на основі піримідину, їх фармацевтично прийнятних солей та пролік-

ків. Піримідини, фармацевтично прийнятні солі та проліки є інгібіторами PI3K та застосовні для лікування клітинних проліферативних захворювань.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули I:



або її стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій:

W являє собою CR_w або N, де R_w вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) галоген,
- (4) метил,
- (5) трифторметил,
- (6) сульфоніламідну групу;

R₁ вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) заміщений та незаміщений алкіл,
- (6) заміщений та незаміщений алкеніл,
- (7) заміщений та незаміщений алкініл,
- (8) заміщений та незаміщений арил,
- (9) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (10) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
- (11) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
- (12) -COR_{1a},
- (13) -CO₂R_{1a},
- (14) -CONR_{1a1b},
- (15) -NR_{1a1b},
- (16) -NR_{1a}COR_{1b},
- (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
- (18) -OCOR_{1a},
- (19) -OR_{1a},
- (20) -SR_{1a},
- (21) -SOR_{1a},
- (22) -SO₂R_{1a}, та
- (23) -SO₂NR_{1a1b},

де R_{1a}, та R_{1b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень,
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл,
 - (c) заміщений та незаміщений арил,
 - (d) заміщений та незаміщений гетероарил,
 - (e) заміщений та незаміщений гетероцикліл, та
 - (f) заміщений та незаміщений циклоалкіл;
- R₂ вибирають з групи, що включає
- (1) водень,
 - (2) ціаногрупу,
 - (3) нітрогрупу,
 - (4) галоген,
 - (5) гідроксигрупу,
 - (6) аміногрупу,
 - (7) заміщений та незаміщений алкіл,

(8) -COR_{2a}, та
(9) -NR_{2a}COR_{2b},
у якій R_{2a}, та R_{2b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень, та
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл;
- R₃ вибирають з групи, що включає
- (1) водень,
 - (2) ціаногрупу,
 - (3) нітрогрупу,
 - (4) галоген,
 - (5) заміщений та незаміщений алкіл,
 - (6) заміщений та незаміщений алкеніл,
 - (7) заміщений та незаміщений алкініл,
 - (8) заміщений та незаміщений арил,
 - (9) заміщений та незаміщений гетероарил,
 - (10) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
 - (11) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
 - (12) -COR_{3a},
 - (13) -NR_{3a3b},
 - (14) -NR_{3a}COR_{3b},
 - (15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},
 - (16) -OR_{3a},
 - (17) -SR_{3a},
 - (18) -SOR_{3a},
 - (19) -SO₂R_{3a}, та
 - (20) -SO₂NR_{3a3b},

де R_{3a}, та R_{3b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень,
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл,
 - (c) заміщений та незаміщений арил,
 - (d) заміщений та незаміщений гетероарил,
 - (e) заміщений та незаміщений гетероцикліл, та
 - (f) заміщений та незаміщений циклоалкіл; та
- R₄ вибирають з групи, що включає
- (1) водень, та
 - (2) галоген.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу R₁ являє собою заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або заміщений або незаміщений гетероциклілалкіл.

У більш кращому варіанті здійснення W являє собою CH.

В іншому варіанті здійснення W являє собою N. У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу R₃ являє собою =O.

В іншому варіанті здійснення R₁ вибирають з групи, що включає

- (1) заміщений та незаміщений алкіл,
- (2) заміщений та незаміщений арил,
- (3) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (4) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
- (5) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
- (6) -OR_{1a}, та
- (7) -NR_{1a1b},

де R_{1a} та R_{1b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) заміщений та незаміщений гетероарил, та
- (b) заміщений та незаміщений гетероцикліл.

В іншому варіанті здійснення R₁ являє собою заміщений або незаміщений гетероцикліл, або заміщений або незаміщений -O-гетероцикліл. В

іншому варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений морфолініл; ще більш переважно, якщо R_1 являє собою незаміщений приєднаний по атому N морфолініл.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу R_1 являє собою заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, або заміщений або незаміщений гетероарилалкіл. В іншому варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений морфолініл; ще більш переважно, якщо морфолініл означає приєднаний по атому N морфолініл.

В іншому варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений тетрагідропіран або заміщену або незаміщену тетрагідропіранілоксигрупу. Ще більш переважно, якщо R_1 являє собою незаміщену 4-тетрагідропіранілоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу R_1 являє собою заміщений або незаміщений тетрагідропіран. У більш кращому варіанті здійснення тетрагідропіран означає 4-тетрагідропіранілоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений тетрагідрофуран або заміщену або незаміщену тетрагідрофуранілоксигрупу. Ще більш переважно, якщо R_1 являє собою незаміщену 3-тетрагідрофуранілоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений тетрагідрофуран. В іншому варіанті здійснення даного винаходу тетрагідрофуран означає 3-тетрагідрофуранілоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення R_2 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) гідроксигрупу,
- (4) галоген,
- (5) аміногрупу,
- (6) метил, та
- (7) трифторметил.

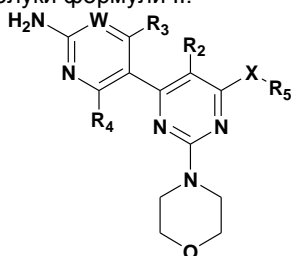
В іншому варіанті здійснення R_2 являє собою водень або галоген. У більш кращому варіанті здійснення R_2 являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення R_3 вибирають з групи, що включає

- (1) ціаногрупу,
- (2) нітрогрупу,
- (3) галоген,
- (4) гідроксигрупу,
- (5) аміногрупу, та
- (6) трифторметил.

В іншому варіанті здійснення R_3 являє собою трифторметил. В іншому варіанті здійснення R_3 являє собою ціаногрупу.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули II:



або її стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій:

W являє собою CR_w або N, де R_w вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) галоген,
- (4) метил,
- (5) трифторметил, та
- (6) сульфоніламідну групу;

X являє собою O, S, NH або безпосередній зв'язок;

R_2 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) гідроксигрупу,
- (6) аміногрупу,
- (7) заміщений та незаміщений алкіл,
- (8) $-COR_{2a}$, та
- (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$,

де R_{2a} , та R_{2b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень, та
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл;
- R_3 вибирають з групи, що включає
- (1) водень,
 - (2) ціаногрупу,
 - (3) нітрогрупу,
 - (4) галоген,
 - (5) заміщений та незаміщений алкіл,
 - (6) заміщений та незаміщений алкеніл,
 - (7) заміщений та незаміщений алкініл,
 - (8) заміщений та незаміщений арил,
 - (9) заміщений та незаміщений гетероарил,
 - (10) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
 - (11) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
 - (12) $-COR_{3a}$,
 - (13) $-NR_{3a3b}$,
 - (14) $-NR_{3a}COR_{3b}$,
 - (15) $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$,
 - (16) $-OR_{3a}$,
 - (17) $-SR_{3a}$,
 - (18) $-SOR_{3a}$,
 - (19) $-SO_2R_{3a}$, та
 - (20) $-SO_2NR_{3a3b}$,

де R_{3a} та R_{3b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень,
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл,
 - (c) заміщений та незаміщений арил,
 - (d) заміщений та незаміщений гетероарил,
 - (e) заміщений та незаміщений гетероцикліл, та
 - (f) заміщений та незаміщений циклоалкіл;
- R_4 вибирають з групи, що включає
- (1) водень, та
 - (2) галоген; та
- R_5 вибирають з групи, що включає
- (1) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
 - (2) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
 - (3) заміщений та незаміщений арил, та
 - (4) заміщений та незаміщений гетероарил.

В іншому варіанті здійснення формули II R_2 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) гідроксигрупу,
- (4) аміногрупу,
- (5) галоген, та
- (6) заміщений та незаміщений C_1-C_3 алкіл.

В іншому варіанті здійснення формули II R_3 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) тіогрупу,
- (4) галоген,
- (5) нітрогрупу,
- (6) заміщений та незаміщений алкіл,
- (7) заміщений та незаміщений алкеніл,
- (8) заміщений та незаміщений алкініл,
- (9) $-OR_{3a}$,
- (10) $-NR_{3a3b}$,
- (11) $-COR_{3a}$, та
- (12) $-NR_{3a}COR_{3b}$,

де R_{3a} , та R_{3b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень, та
- (b) заміщений або незаміщений алкіл.

В іншому варіанті здійснення формули II R_3 являє собою трифторметил. В іншому варіанті здійснення W являє собою CH. В іншому варіанті здійснення R_2 являє собою H.

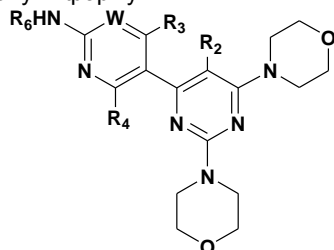
В іншому варіанті здійснення формули II R_5 вибирають з групи, що включає

- (1) заміщений або незаміщений морфолініл,
- (2) заміщений або незаміщений тетрагідропіраніл, та
- (3) заміщений або незаміщений тетрагідрофураніл.

У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу R_5 являє собою приєднаний по атому N морфолініл; ще більш переважно, якщо X являє собою безпосередній зв'язок. В іншому більш кращому варіанті здійснення R_5 являє собою 4-тетрагідропіраніл; ще більш переважно, якщо X являє собою O. В іншому варіанті здійснення R_5 являє собою 3-тетрагідрофураніл; ще більш переважно, якщо X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення W являє собою N. У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу R_3 являє собою $=O$.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули III:



або її стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій:

W являє собою CR_w або N, де R_w вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,

- (3) галоген,
 - (4) метил,
 - (5) трифторметил, та
 - (6) сульфоніламідну групу;
- R_2 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) гідроксигрупу,
- (6) аміногрупу,
- (7) заміщений та незаміщений алкіл,
- (8) $-COR_{2a}$, та
- (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$,

де R_{2a} , та R_{2b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень, та
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл;
- R_3 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) заміщений та незаміщений алкіл,
- (6) заміщений та незаміщений алкеніл,
- (7) заміщений та незаміщений алкініл,
- (8) заміщений та незаміщений арил,
- (9) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (10) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
- (11) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
- (12) $-COR_{3a}$,
- (13) $-NR_{3a3b}$,
- (14) $-NR_{3a}COR_{3b}$,
- (15) $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$,
- (16) $-OR_{3a}$,
- (17) $-SR_{3a}$,
- (18) $-SOR_{3a}$,
- (19) $-SO_2R_{3a}$, та
- (20) $-SO_2NR_{3a3b}$,

де R_{3a} , та R_{3b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень,
- (b) заміщений або незаміщений алкіл,
- (c) заміщений та незаміщений арил,
- (d) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (e) заміщений та незаміщений гетероцикліл, та
- (f) заміщений та незаміщений циклоалкіл;

R_4 вибирають з групи, що включає

- (1) водень, та
- (2) галоген; та

R_6 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) заміщений та незаміщений алкіл, та
- (3) заміщений та незаміщений циклоалкіл.

В іншому варіанті здійснення формули III R_2 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) гідроксигрупу,
- (4) галоген,
- (5) аміногрупу,
- (6) метил, та
- (7) трифторметил.

В іншому варіанті здійснення формули III R_3 вибирають з групи, що включає

- (1) ціаногрупу,
- (2) нітрогрупу,
- (3) галоген,
- (4) гідроксигрупу,
- (5) аміногрупу, та
- (6) трифторметил.

В іншому варіанті здійснення формули III R₆ вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) метил, та
- (3) етил.

Інший варіант здійснення відноситься до способу інгібування фосфорилування Akt у людини або тварини, що включає введення людині або тварині ефективної кількості сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході.

Інший варіант здійснення відноситься до композиції, що включає фармацевтично прийнятний носій та кількість сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході, при введенні ефективної для інгібування активності PI3-K у людини або тварини. У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу композиція при введенні ефективна для інгібування активності PI3-K-альфа у людини або тварини.

Інший варіант здійснення відноситься до композиції, що включає фармацевтично прийнятний носій, кількість сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході, при введенні ефективної для інгібування активності PI3-K у людини або тварини, та щонайменше один додатковий засіб для лікування раку. У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу щонайменше одним додатковим засобом для лікування раку є ваталаніб (РТК-787), іматиніб або гефітиніб. Альтернативно, щонайменше один додатковий засіб для лікування раку вибирають з групи, що включає інгібітори кінази, антиестрогени, антиандрогени, інші інгібітори, хімотерапевтичні протиракові лікарські засоби, алкілюючі засоби, хелатні засоби, модифікатори біологічної відповіді, протиракові вакцини та засоби антисмислової терапії (групи А-І), перераховані нижче. Крім того, щонайменше один додатковий засіб для лікування раку вибирають з групи, що включає променеву терапію, аналоги нуклеозидів та антимітотичні засоби.

Інший варіант здійснення відноситься до способу лікування патологічного стану шляхом модуляції активності PI3-K, що включає введення людині або тварині, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході. У більш кращому варіанті здійснення сполука має значення IC₅₀, що характеризує інгібування PI3K, рівне менше 1 мкМ. В іншому більш кращому варіанті здійснення патологічним станом є рак.

Інший варіант здійснення відноситься до способу інгібування активності PI3-K у людини або тварини, що включає введення людині або тварині композиції, що включає кількість сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході, ефективну для інгібу-

вання активності PI3-K у людини або тварини.

Інший варіант здійснення відноситься до способу лікування ракового захворювання у людини або тварини, що включає введення людині або тварині композиції, що включає кількість сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході, ефективну для інгібування активності PI3-K у людини або тварини. Більш кращий варіант здійснення додатково включає введення людині або тварині щонайменше одного додаткового засобу для лікування раку. В іншому варіанті здійснення щонайменше одним додатковим засобом для лікування раку є ваталаніб, іматиніб або гефітиніб. Альтернативно, щонайменше один додатковий засіб для лікування раку вибирають з групи, що включає інгібітори кінази, антиестрогени, антиандрогени, інші інгібітори, хімотерапевтичні протиракові лікарські засоби, алкілюючі засоби, хелатні засоби, модифікатори біологічної відповіді, протиракові вакцини та засоби антисмислової терапії (групи А-І), перераховані нижче.

В іншому варіанті здійснення кожного із зазначених вище варіантів раком є рак молочної залози, рак сечового міхура, колоректальний рак, гліома, гліобластома, рак легенів, гепатоцелюлярний рак, рак шлунку, меланома, рак щитовидної залози, рак ендометрію, рак нирок, рак шийки матки, рак підшлункової залози, рак стравоходу, рак передміхурової залози, рак головного мозку або рак яєчників.

Інший варіант здійснення відноситься до способу модуляції фосфорилування Akt, що включає взаємодію сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході, із клітиною. Інший варіант здійснення відноситься до способу модуляції фосфорилування Akt, що включає взаємодію клітини із сполукою, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході. У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу зазначена модуляція являє собою інгібування. У більш кращому варіанті здійснення сполука має значення EC₅₀, що характеризує інгібування rAKT, рівне менше приблизно 1 мкМ. У ще більш кращому варіанті здійснення сполука має значення EC₅₀, що характеризує інгібування rAKT, рівне менше приблизно 0,5 мкМ. У ще більш кращому варіанті здійснення сполука має значення EC₅₀, що характеризує інгібування rAKT, рівне менше приблизно 0,1 мкМ.

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході, призначеному для застосування при лікуванні раку.

Інший варіант здійснення відноситься до застосування сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування раку.

Інший варіант здійснення відноситься до способу модуляції фосфорилування Akt, що включає взаємодію сполуки, запропонованої в даному винаході, із клітиною. У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу сполука має значення EC₅₀, що характеризує інгібування rAKT, рівне

менше приблизно 1 мкМ.

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, що відповідає кожному з варіантів здійснення, запропонованих у даному винаході, та листку-вкладишу або іншому маркуванню, що містить вказівки для лікування клітинного проліферативного захворювання шляхом введення інгібуючої PI3K кількості сполуки.

Даний винахід також відноситься до композицій, наборів, способів застосування та способів одержання, описаних у докладному описі даного винаходу.

Зазначені вище варіанти здійснення та багато які з додаткових переваг даного винаходу стануть зрозумілішими, коли сам винахід стане зрозумілішим після розгляду наведеного нижче докладного опису разом із прикладними кресленнями, на яких представлено наступне:

На фіг. 1 наведена залежність, що ілюструє пригнічення росту пухлини типовою сполукою, запропованою у даному винаході, при використанні двох доз та проведено зівставлення з розчинником як контролем;

На фіг. 2 наведена залежність, що ілюструє пригнічення росту пухлини типовою сполукою, запропованою у даному винаході, при використанні трьох доз та проведено зівставлення з розчинником як контролем;

На фіг. 3 наведена залежність, що ілюструє пригнічення росту пухлини типовою сполукою, запропованою у даному винаході, при використанні двох доз та проведено зівставлення з розчинником як контролем;

На фіг. 4 наведена залежність, що ілюструє пригнічення росту пухлини типовою сполукою, запропованою у даному винаході, при використанні двох доз та проведено зівставлення з розчинником як контролем; та

На фіг. 5 наведена залежність, що ілюструє пригнічення росту пухлини типовою сполукою, запропованою у даному винаході, та проведено зівставлення з розчинником як контролем.

Фосфатидилінозит-3-кіназа (PI3K) опосередковує сигнал від різних факторів росту, регулюючи проліферацію та виживання клітин. Встановлено, що серінова/треонінова (Ser/Thr, або S/T) протеїнкіназа, позначена, як Akt, є розташованою нижче в шляху передачі сигналу мішенню PI3-кінази. Рекрутмент цієї протеїнкінази на клітинній мембрані відбувається в результаті взаємодії її гомологічного плекстрину домену з PI3K-продуктами, такими як фосфатидилінозит-3,4,5-трифосфат (PIP₃) та фосфатидилінозит-3,4-біфосфат (PIP₂), при цьому вона активується шляхом фосфорилування її каталітичного домену за допомогою залежної від 3-фосфоінозитида кінази-1 (PDK-1). Akt додатково активується в результаті фосфорилування серину в її С-кінцевому гідрофобному фрагменті, імовірно, іншою кіназою (PDK-2). Активация Akt приводить до проведення дії нижче в шляху передачі сигналу, що приводить до регулювання додаткових кіназ, багато з яких беруть участь у клітинних процесах, що контролюють виживання, проліферацію, метаболізм та ріст, а також трансляцію. PI3K може

регулювати також клітинні процеси, які впливають на трансформацію, клітинну проліферацію, перегрупування цитоскелету та виживання, завдяки паралельному шляху, у якому не бере участь Akt (Hennessy et al., Nat. Rev. Drug Disc. 4:988-1004 (2005)). Два із цих шляхів являють собою шляхи активації низькомолекулярних ГТФ-зв'язуючих (ГТФ - гуанозинтрифосфат) білків Cdc42 та Rac1 та активацію сироваткової та індукуючої глюкокортикоїдом кінази (SGK). Cdc42 та Rac1, які регулюють рух цитоскелету та клітинну рухливість та можуть функціонувати як онкогени при їх надекспресії, також пов'язані зі шляхом RAS. Таким чином, активність PI3K приводить до утворення 3'-фосфатидилінозитмісних ліпідів, які є вузловою точкою, що стимулює розмаїтість розташованих нижче шляхів передачі сигналів.

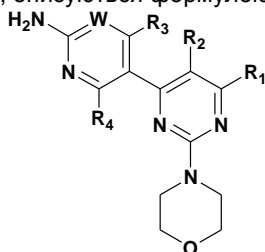
Те, що, зокрема, ці шляхи впливають на такі характеристики клітин, як проліферація, виживання, рухливість та морфологія, порушення яких часто відбувається при раку, проліферативних захворюваннях, тромбоцитарних захворюваннях та запаленні, показує, що сполуки, що інгібують PI3K (та їх ізоформи), застосовні, у вигляді окремого засобу або в комбінації, для лікування цих захворювань. Для раку в літературі є багато публікацій, присвячених порушенням регуляції шляхів PI3K/Akt, у тому числі про надекспресування гену PIK3CA, активуючих мутацій гену PIK3CA, надекспресування Akt, мутації PDK-1 та делеції/інактивації PTEN (Parsons et al., Nature 436:792 (2005); Hennessy et al., Nat. Rev. Drug Disc. 4:988 (2005); Stephens et al., Curr. Opin. Pharmacol. 5:1 (2005); Bonneau and Longy, Human Mutation 16:109 (2000) та Ali et al., J. Natl. Can. Inst. 91:1922 (1999)). Останні дані показують, що PIK3CA часто (>30%) мутує у різних солідних пухлинах у людей (Samuels and Ericson, Curr. Opin. Oncology 18:77 (2005)) та найбільш часті із цих мутацій стимулюють ріст клітин та інвазію (Samuels et al., Cancer Cell 7:561 (2005) та піддаються трансформації (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005), Zhao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:18443 (2005)). Таким чином, інгібітори PI3K, особливо ізоформа p110 α , що кодується PIK3CA, та її мутантні форми повинні бути застосовні для лікування ракових захворювань, пов'язаних із цими мутаціями та порушеннями регуляції.

Даний винахід відноситься до нових сполук, які діють як інгібітори серінтреонінкіназ, ліпідкіназ та, більш переважно, як інгібітори функції фосфатидилінозит 3-кінази (PI3K). Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна включати у фармацевтичні композиції, які застосовні для лікування пацієнтів, що потребують інгібітору PI3K, особливо, у кращих варіантах здійснення, відносяться до композицій та способів зменшення проліферації клітин та посилення загибелі клітин при лікуванні раку.

Один варіант здійснення даного винаходу відноситься до нових інгібіторів фосфатидилінозит 3-кінази (PI3K), їх фармацевтично прийнятних солей та проліків. Інгібіторами PI3K є сполуки на основі піримідину. Піримідини, фармацевтично прийнятні солі та проліки є інгібіторами PI3K та застосовні

для лікування клітинних проліферативних захворювань.

В одному варіанті здійснення інгібітори фосфатидилінозит 3-кінази (PI3K), запропоновані у даному винаході, описуються формулою (I):



або являють собою їх стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятну сіль, у якій:

W являє собою CR_w або N, де R_w вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) галоген,
- (4) метил,
- (5) трифторметил, та
- (6) сульфоніламідну групу;

R₁ вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) заміщений та незаміщений алкіл,
- (6) заміщений та незаміщений алкеніл,
- (7) заміщений та незаміщений алкініл,
- (8) заміщений та незаміщений арил,
- (9) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (10) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
- (11) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
- (12) -COR_{1a},
- (13) -CO₂R_{1a},
- (14) -CONR_{1a1b},
- (15) -NR_{1a1b},
- (16) -NR_{1a}COR_{1b},
- (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
- (18) -OCOR_{1a},
- (19) -OR_{1a},
- (20) -SR_{1a},
- (21) -SOR_{1a},
- (22) -SO₂R_{1a}, та
- (23) -SO₂NR_{1a1b},

де R_{1a}, та R_{1b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень,
- (b) заміщений або незаміщений алкіл,
- (c) заміщений та незаміщений арил,
- (d) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (e) заміщений та незаміщений гетероцикліл, та
- (f) заміщений та незаміщений циклоалкіл;

R₂ вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) гідроксигрупу,
- (6) аміногрупу,
- (7) заміщений та незаміщений алкіл,

(8) -COR_{2a}, та

(9) -NR_{2a}COR_{2b},

де R_{2a}, та R_{2b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень, та
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл;
- R₃ вибирають з групи, що включає
- (1) водень,
 - (2) ціаногрупу,
 - (3) нітрогрупу,
 - (4) галоген,
 - (5) заміщений та незаміщений алкіл,
 - (6) заміщений та незаміщений алкеніл,
 - (7) заміщений та незаміщений алкініл,
 - (8) заміщений та незаміщений арил,
 - (9) заміщений та незаміщений гетероарил,
 - (10) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
 - (11) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
 - (12) -COR_{3a},
 - (13) -NR_{3a3b},
 - (14) -NR_{3a}COR_{3b},
 - (15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},
 - (16) -OR_{3a},
 - (17) -SR_{3a},
 - (18) -SOR_{3a},
 - (19) -SO₂R_{3a}, та
 - (20) -SO₂NR_{3a3b},

де R_{3a}, та R_{3b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень,
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл,
 - (c) заміщений та незаміщений арил,
 - (d) заміщений та незаміщений гетероарил,
 - (e) заміщений та незаміщений гетероцикліл, та
 - (f) заміщений та незаміщений циклоалкіл; та
- R₄ вибирають з групи, що включає
- (1) водень, та
 - (2) галоген.

Заміщений R₁ являє собою заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або заміщений або незаміщений гетероциклілалкіл.

В одному варіанті здійснення W являє собою СН.

В іншому варіанті здійснення W являє собою N. У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу R₃ являє собою =O.

В одному варіанті здійснення R₁ вибирають з групи, що включає

- (1) заміщений та незаміщений алкіл,
- (2) заміщений та незаміщений арил,
- (3) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (4) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
- (5) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
- (6) -OR_{1a}, та
- (7) -NR_{1a1b},

де R_{1a} та R_{1b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) заміщений та незаміщений гетероарил, та
- (b) заміщений та незаміщений гетероцикліл.

В іншому варіанті здійснення R₁ являє собою заміщений або незаміщений гетероцикліл, або заміщений або незаміщений -О-гетероцикліл. В іншому варіанті здійснення R₁ являє собою замі-

щений або незаміщений морфолініл; ще більш переважно, якщо R_1 являє собою незаміщений приєднаний по атому N морфолініл.

В іншому варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений тетрагідропіран або заміщену або незаміщену тетрагідропіранілоксигрупу. Ще більш переважно, якщо R_1 являє собою незаміщену 4-тетрагідропіранілоксигрупу.

В іншому варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений тетрагідрофуран або заміщену або незаміщену тетрагідрофуранілоксигрупу. Ще більш переважно, якщо R_1 являє собою незаміщену 3-тетрагідрофуранілоксигрупу.

В одному варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, або заміщений або незаміщений гетероарилалкіл. В одному варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений морфолініл. В одному варіанті здійснення морфолініл являє собою приєднаний по атому N морфолініл. В одному варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений тетрагідропіран. В одному варіанті здійснення тетрагідропіран означає 4-тетрагідропіранілоксигрупу. В одному варіанті здійснення тетрагідропіран означає 3-тетрагідропіранілоксигрупу. В одному варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений тетрагідрофуран. В одному варіанті здійснення тетрагідрофуран означає 3-тетрагідрофуранілоксигрупу. В одному варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений піперидин. В одному варіанті здійснення піперидин означає 4-піперидинілоксигрупу. В іншому варіанті здійснення піперидин означає 3-піперидинілоксигрупу. В одному варіанті здійснення R_1 являє собою заміщений або незаміщений піролідин. В одному варіанті здійснення піролідин означає 3-піролідинілоксигрупу.

В одному варіанті здійснення R_2 вибирають з групи, що включає

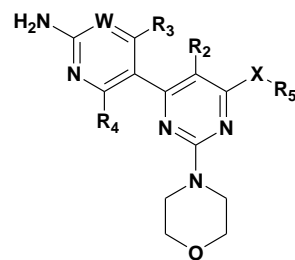
- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) гідроксигрупу,
- (4) галоген,
- (5) аміногрупу,
- (6) метил, та
- (7) трифторметил.

В одному варіанті здійснення R_3 вибирають з групи, що включає

- (1) ціаногрупу,
- (2) нітрогрупу,
- (3) галоген,
- (4) гідроксигрупу,
- (5) аміногрупу, та
- (6) трифторметил.

В одному варіанті здійснення R_3 являє собою трифторметил. В одному варіанті здійснення R_3 являє собою ціаногрупу.

В одному варіанті здійснення інгібітори фосфатидилінозит 3-кінази (PI3K), запропоновані в даному винаході, описуються формулою (II):



або являють собою їх стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятну сіль, у якій:

W являє собою CR_w або N, у якій R_w вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) галоген,
- (4) метил,
- (5) трифторметил, та
- (6) сульфоніламідну групу;

X являє собою O, S, NH або безпосередній зв'язок;

R_2 вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) гідроксигрупу,
- (6) аміногрупу,
- (7) заміщений та незаміщений алкіл,
- (8) $-COR_{2a}$, та
- (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$,

де R_{2a} , та R_{2b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень, та
 - (b) заміщений або незаміщений алкіл;
- R_3 вибирають з групи, що включає
- (1) водень,
 - (2) ціаногрупу,
 - (3) нітрогрупу,
 - (4) галоген,
 - (5) заміщений та незаміщений алкіл,
 - (6) заміщений та незаміщений алкеніл,
 - (7) заміщений та незаміщений алкініл,
 - (8) заміщений та незаміщений арил,
 - (9) заміщений та незаміщений гетероарил,
 - (10) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
 - (11) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
 - (12) $-COR_{3a}$,
 - (13) $-NR_{3a}R_{3b}$,
 - (14) $-NR_{3a}COR_{3b}$,
 - (15) $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$,
 - (16) $-OR_{3a}$,
 - (17) $-SR_{3a}$,
 - (18) $-SOR_{3a}$,
 - (19) $-SO_2R_{3a}$, та
 - (20) $-SO_2NR_{3a}R_{3b}$,

у якій R_{3a} , та R_{3b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень,
- (b) заміщений або незаміщений алкіл,
- (c) заміщений та незаміщений арил,
- (d) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (e) заміщений та незаміщений гетероцикліл, та
- (f) заміщений та незаміщений циклоалкіл;

R₄ вибирають з групи, що включає

- (1) водень, та
- (2) галоген; та

R₅ вибирають з групи, що включає

- (1) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
- (2) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
- (3) заміщений та незаміщений арил, та
- (4) заміщений та незаміщений гетероарил.

В одному варіанті здійснення W являє собою

CH.

В одному варіанті здійснення W являє собою N. У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу R₃ являє собою =O.

В одному варіанті здійснення R₂ вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) гідроксигрупу,
- (4) аміногрупу,
- (5) галоген, та
- (6) заміщений та незаміщений C₁-C₃алкіл.

В одному варіанті здійснення R₃ вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) -SR_{3a},
- (4) галоген,
- (5) нітрогрупу,
- (6) заміщений та незаміщений алкіл,
- (7) заміщений та незаміщений алкеніл,
- (8) заміщений та незаміщений алкініл,
- (9) -OR_{3a},
- (10) -NR_{3a3b},
- (11) -COR_{3a}, та
- (12) -NR_{3a}COR_{3b},

у якій R_{3a}, та R_{3b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень, та
- (b) заміщений або незаміщений алкіл.

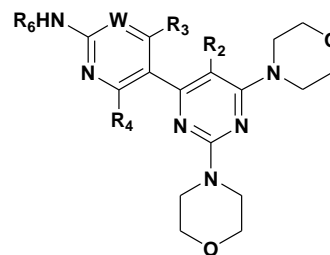
В одному варіанті здійснення R₃ являє собою трифторметил.

В одному варіанті здійснення R₅ вибирають з групи, що включає

- (1) заміщений або незаміщений морфолініл,
- (2) заміщений або незаміщений тетрагідропіраніл, та
- (3) заміщений або незаміщений тетрагідрофураніл.

У більш кращому варіанті здійснення даного винаходу R₅ являє собою приєднаний по атому N морфолініл; ще більш переважно, якщо X являє собою безпосередній зв'язок. В іншому більш кращому варіанті здійснення R₅ являє собою 4-тетрагідропіраніл; ще більш переважно, якщо X являє собою O. В іншому варіанті здійснення R₅ являє собою 3-тетрагідрофураніл; ще більш переважно, якщо X являє собою O.

В одному варіанті здійснення інгібітори фосфатидилінозит 3-кінази (PI3K), запропоновані в даному винаході, описуються формулою (III):



або являють собою їх стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятну сіль, у якій:

W являє собою CR_w або N, у якій R_w вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) галоген,
- (4) метил,
- (5) трифторметил, та
- (6) сульфоніламідну групу;

R₂ вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) гідроксигрупу,
- (6) аміногрупу,
- (7) заміщений та незаміщений алкіл,
- (8) -COR_{2a}, та
- (9) -NR_{2a}COR_{2b},

у якій R_{2a}, та R_{2b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень, та
- (b) заміщений або незаміщений алкіл;

R₃ вибирають з групи, що включає

- (1) водень,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) галоген,
- (5) заміщений та незаміщений алкіл,
- (6) заміщений та незаміщений алкеніл,
- (7) заміщений та незаміщений алкініл,
- (8) заміщений та незаміщений арил,
- (9) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (10) заміщений та незаміщений гетероцикліл,
- (11) заміщений та незаміщений циклоалкіл,
- (12) -COR_{3a},
- (13) -NR_{3a3b},
- (14) -NR_{3a}COR_{3b},
- (15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},
- (16) -OR_{3a},
- (17) -SR_{3a},
- (18) -SOR_{3a},
- (19) -SO₂R_{3a}, та
- (20) -SO₂NR_{3a3b},

у якій R_{3a}, та R_{3b} незалежно вибирають з групи, що включає

- (a) водень,
- (b) заміщений або незаміщений алкіл,
- (c) заміщений та незаміщений арил,
- (d) заміщений та незаміщений гетероарил,
- (e) заміщений та незаміщений гетероцикліл, та
- (f) заміщений та незаміщений циклоалкіл;

R₄ вибирають з групи, що включає

- (1) водень, та

(2) галоген; та

R_6 вибирають з групи, що включає

(1) водень,

(2) заміщений та незаміщений алкіл, та

(3) заміщений та незаміщений циклоалкіл.

В одному варіанті здійснення R_2 вибирають з групи, що включає

(1) водень,

(2) ціаногрупу,

(3) гідроксигрупу,

(4) галоген,

(5) аміногрупу,

(6) метил, та

(7) трифторметил.

В одному варіанті здійснення R_3 вибирають з групи, що включає

(1) ціаногрупу,

(2) нітрогрупу,

(3) галоген,

(4) гідроксигрупу,

(5) аміногрупу, та

(6) трифторметил.

В одному варіанті здійснення R_5 вибирають з групи, що включає

(1) водень,

(2) метил, та

(3) етил.

Слід розуміти, що інгібуючі сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть мати таутомерію. Оскільки хімічні структури в даній заявці можуть являти собою тільки одну з можливих таутомерних форм, слід розуміти, що даний винахід включає будь-яку таутомерну форму зображеної структури.

Для сполук формул (I)-(III) типові заміщені алкільні групи включають арилалкільні, гетероарилалкільні, гетероцикліалкільні, аміноалкільні, алкіламіноалкільні, діалкіламіноалкільні та сульфонамідоалкільні групи. Типові заміщені арилні групи включають сульфонамідоарильні групи. Типові заміщені гетероарильні групи включають алкілгетероарильні групи.

Синтез типових інгібіторів PI3K, запропонованих у даному винаході, описаний у методиках, наведених у представленому нижче розділі, присвяченому прикладам, та одержання типових сполук описано в прикладах 1-31.

Типові інгібітори PI3K, запропоновані в даному винаході, наведені в таблиці 1.

В інших варіантах здійснення даний винахід відноситься до способів одержання інгібіторів PI3K. Також мається на увазі, що на додаток до сполук формул (I)-(III) в обсяг даного винаходу включені проміжні продукти та відповідні методики їх синтезу.

Інший варіант здійснення відноситься до способу інгібування фосфорилування Akt, що включає введення сполуки формули I, II або III людині, що цього потребує. Інший варіант здійснення відноситься до способу лікування раку, що реагує на інгібування фосфорилування Akt, що включає введення сполуки формули I, II або III. Інший варіант здійснення відноситься до способу інгібування фосфорилування Akt, що включає взаємодію клітини із сполукою формули I, II або III.

Інший варіант здійснення відноситься до способу інгібування фосфорилування Akt, що включає пероральне введення сполуки формули I, II або III людині, що цього потребує. У більш кращому варіанті здійснення людина страждає від раку. У більш кращому варіанті здійснення рак реагує на лікування сполукою, що інгібує фосфорилування Akt. В іншому варіанті здійснення сполука є біологічно доступною при пероральному введенні.

Інший варіант здійснення відноситься до способу лікування раку, що включає пероральне введення сполуки формули I, II або III, у якому зазначена сполука здатна інгібувати активність Akt.

У деяких варіантах здійснення способу інгібування PI3K із застосуванням інгібітору PI3K, запропонованого в даному винаході, значення IC_{50} сполуки, що характеризує інгібування PI3K, менше або дорівнює 1 мМ. В інших таких варіантах здійснення значення IC_{50} менше або дорівнює 100 мкМ, менше або дорівнює 25 мкМ, менше або дорівнює 10 мкМ, менше або дорівнює 1 мкМ, менше або дорівнює 0,1 мкМ, менше або дорівнює 0,050 мкМ або менше або дорівнює 0,010 мкМ.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також застосовні в дослідженнях, у яких оцінюють відносну активність при інгібуванні кінази PI3. При таких дослідженнях сполуку, запропоновану в даному винаході, можна використовувати для визначення відносної інгібуючої активності при зіставленні із другою сполукою. При такому застосуванні сполука, запропонована в даному винаході, використовується в кількості, достатній для того, щоб фахівець у даній області техніки зміг виявити інгібування кінази PI3. Така кількість у даному винаході іноді називається "ефективною інгібуючою кількістю". У кращому варіанті здійснення інгібуюча кількість є кількістю, що зменшує активність кінази PI3 приблизно на 50% у порівнянні з активністю при відсутності сполуки. Потім інші сполуки можна оцінити як такі, що забезпечують більше або менше інгібування при такій же концентрації, та встановити порядок відносної активності. Така інформація корисна для визначення змін структури та інших змін при вивченні досліджуваної сполуки з метою поліпшення її активності. Відповідно, даний винахід відноситься до способу інгібування активності кінази PI3, що включає взаємодію зазначеної кінази PI3 з ефективною інгібуючою кількістю сполуки, запропонованої в даному винаході, розкритої в даному винаході. Даний винахід також відноситься до способу інгібування активності кінази PI3 у клітині, що включає взаємодію зазначеної клітини з ефективною інгібуючою кількістю сполуки, заявленої в даному винаході.

Деякі варіанти здійснення відносяться до способів інгібування фосфорилування Akt, з використанням сполуки, запропонованої у даному винаході, що має значення EC_{50} , що характеризує інгібування rAKT, рівне менше приблизно 10 мкМ. В іншому більш кращому варіанті здійснення сполука має значення EC_{50} , що характеризує інгібування rAKT, рівне менше приблизно 1 мкМ. У ще більш кращому варіанті здійснення сполука має значення EC_{50} , що характеризує інгібування rAKT,

рівне менше приблизно 0,5 мкМ. У ще більш кращому варіанті здійснення сполука має значення EC_{50} , що характеризує інгібування рАКТ, рівне менше приблизно 0,1 мкМ.

У деяких варіантах здійснення компоненти, запропоновані в даному винаході, здатні інгібувати фосфорилування Akt. У деяких варіантах здійснення компоненти, запропоновані в даному винаході, здатні інгібувати фосфорилування Akt у людини або тварини (тобто *in vivo*).

Один варіант здійснення відноситься до способу зменшення активності рAkt у людини або тварини. У цьому способі сполуку, запропоновану в даному винаході, вводять у кількості, ефективній для зменшення активності рAkt.

У деяких варіантах здійснення способу інгібування PI3K із застосуванням інгібітору PI3K, запропонованого в даному винаході, значення EC_{50} для сполуки дорівнює від 1 до 10 нМ. В інших таких варіантах здійснення значення EC_{50} дорівнює від 10 до 50 нМ, від 50 до 100 нМ, від 100 нМ до 1 мкМ, від 1 до 25 мкМ або від 25 до 100 мкМ.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також застосовні в дослідженнях, у яких оцінюють відносну активність при інгібуванні фосфорилування АКТ. При таких дослідженнях сполуку, запропоновану в даному винаході, можна використати для визначення відносної інгібуючої активності при зіставленні із іншою сполукою. При такому застосуванні сполука, запропонована в даному винаході, використовується в кількості, достатній для того, щоб фахівець у даній області техніки зміг виявити інгібування фосфорилування АКТ. Така кількість у даному винаході іноді називається "ефективною інгібуючою кількістю". У кращому варіанті здійснення інгібуюча кількість є кількістю, що зменшує активність при фосфорилуванні АКТ приблизно на 50% у порівнянні з активністю при відсутності сполуки. Потім інші сполуки можна оцінити як такі, що забезпечують більше або менше інгібування при такій же концентрації, та встановити порядок відносної активності. Така інформація корисна для визначення змін структури та інших змін при вивченні досліджуваної сполуки з метою поліпшення її активності. Відповідно, даний винахід відноситься до способу інгібування фосфорилування АКТ, що включає взаємодію клітини з ефективною інгібуючою кількістю сполуки, запропонованої в даному винаході, описаної в даному винаході. Даний винахід також відноситься до способу інгібування активності кінази PI3 у клітині, що включає взаємодію зазначеної клітини з ефективною інгібуючою кількістю сполуки, заявленої в даному винаході.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способів лікування опосередкованого за допомогою PI3K порушення. В одному способі ефективну кількість інгібітору PI3K вводять пацієнтові, що цього потребує, (наприклад, людині або тварині) для опосередкування (або модуляції) активності PI3K.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні у фармацевтичних композиціях, призначених для використання в медицині та ветеринарії, коли показано інгібування PI3K, наприклад,

для лікування клітинних проліферативних захворювань, таких як пухлинні та/або ріст ракових клітин, опосередкованих за допомогою PI3K. Зокрема, ці сполуки застосовні для лікування ракових захворювань людини або тварини (наприклад, миші), включаючи, наприклад, ракові захворювання легенів та бронхів, передміхурової залози, молочної залози, підшлункової залози, прямої кишки, щитовидної залози, печінки та внутріпечіночних жовчних проток, гепатоцелюлярні захворювання, ракові захворювання шлунку, гліому/гліобластоми, ракові захворювання ендометрію, меланому, ракові захворювання нирок та ниркових лоханок, сечового міхура, тіла матки, шийки матки, яєчників, множинну мієлому, ракові захворювання стравоходу, гострий мієлолейкоз, хронічний мієлолейкоз, лімфолейкоз, мієлолейкоз, ракові захворювання головного мозку, ракові захворювання порожнини рота та глотки, гортані, тонкого кишечника, неходжкінську лімфому, меланому та ворсинчасту аденому ободової кишки.

Засоби, запропоновані в даному винаході, переважно ті, які характеризуються селективним інгібуванням PI3 кінази гама, є особливо підходящими для лікування запальних або обструктивних захворювань дихальних шляхів, що приводять, наприклад, до зменшення ураження тканини, запалення дихальних шляхів, бронхіальної гіперреактивності, ремоделювання або прогресування захворювання. Запальні або обструктивні захворювання дихальних шляхів, для яких застосовний даний винахід, включають астму будь-якого типу та генезу, включаючи спадковому астму (неалергічну) та надбану (алергічну) астму, слабку астму, астму середньої важкості, важку астму, бронхіальну астму, астму напруги, професійну астму та астму, викликану бактеріальною інфекцією. Лікування астми також слід розуміти як таке, що включає лікування суб'єктів, наприклад, у віці менше 4 або 5 років, у яких спостерігається свистячий подих та яким поставлений або може бути поставлений діагноз "бронхіт немовлят", категорії пацієнтів, що встановилася, що викликають велику стурбованість медиків, яких у цей час часто називають страждаючими від астми, що зароджується, або ранньої стадії астми ("синдром бронхіту немовлят").

Сполуки, запропоновані в даному винаході, які більш селективні стосовно однієї ізоформи кінази PI3 (α , β , γ , δ), ніж стосовно іншої ізоформи, являють собою сполуки, які переважно інгібують одну ізоформу. Наприклад, сполука може інгібувати ізоформу альфа більш переважно, ніж ізоформу гама. Альтернативно, сполука може інгібувати ізоформу гама більш переважно, ніж ізоформу альфа. Для визначення селективності сполуки проводять визначення активності сполуки за допомогою біологічних методик, описаних у даному винаході. Наприклад, значення IC_{50} або значення EC_{50} сполуки визначають для двох або більшої кількості ізоформ кінази PI3, наприклад, альфа та гама, за допомогою біологічних методик 1 та 2 відповідно. Потім отримані дані зіставляють для визначення селективності досліджуваної сполуки. Краще, якщо сполуки, запропоновані в даному

винаході, селективніше стосовно однієї ізоформи щонайменше в 2, 5 або 10 разів, ніж стосовно другої ізоформи. Ще більш переважно, якщо сполуки, запропоновані в даному винаході, селективніше стосовно однієї ізоформи щонайменше в 50 або 100 разів, ніж стосовно другої ізоформи. Ще більш переважно, якщо сполуки, запропоновані в даному винаході, селективніше стосовно однієї ізоформи щонайменше в 1000 разів, ніж стосовно іншої ізоформи.

Інші запальні або обструктивні захворювання та патологічні стани дихальних шляхів, до яких відноситься даний винахід, включають гостре ураження легенів у дорослих (ГУЛ), гострий респіраторний дистрес синдром дорослих (ГРДС), кістозний фіброз, хронічне обструктивне легеневе захворювання, захворювання дихальних шляхів або легенів (ХОЛЗ, ХОЗД, ХОЗЛ), включаючи фіброз легенів, хронічний бронхіт або пов'язану з ним задишку, емфізему, а також загострення гіперреактивності дихальних шляхів, що явилось наслідком лікування іншим лікарським засобом, зокрема, іншим засобом інгаляційної терапії. Даний винахід також відноситься до лікування бронхіту будь-якого типу та генезу, включаючи, наприклад, гострий, арахіновий, катаральний, крупозний, хронічний або гнійний туберкульозний бронхіт. Інші запальні або обструктивні захворювання дихальних шляхів, для яких застосовний даний винахід, включають пневмоконіоз (запальне, звичайно професійне, захворювання легенів, що часто супроводжується обструкцією дихальних шляхів, хронічним або гострим, та що викликається повторюваним вдиханням пилу) будь-якого типу або генезу, наприклад, алюмініоз, антракоз, асбестоз, халікоз, птілоз, сидероз, силікоз, табакоз та біссіноз.

Що стосується їх протизапальної активності, особливо у відношення інгібування активації еозинофілів, засоби, запропоновані в даному винаході, також застосовні для лікування пов'язаних з еозинофілами порушень, наприклад, еозинофілії, зокрема, пов'язаних з еозинофілами порушень дихальних шляхів (наприклад, що включають хворобливу інфільтрацію еозинофілів тканин легенів), включаючи гіпереозинофілію, оскільки вона впливає на дихальні шляхи та/або легені, а також, наприклад, пов'язаних з еозинофілами порушень дихальних шляхів, що слідують за синдромом Леффлера або одночасних з ним, еозинофільної пневмонії, зараження паразитами (зокрема, багатоклітинними) (включаючи тропічну еозинофілію), бронхолегеневого аспергілеза, нодозного поліартеріта (включаючи синдром Черджа-Строса), еозинофільної гранулеми та пов'язаних з еозинофілами порушень, що впливають на дихальні шляхи, що викликаються реакцією на лікарський засіб.

Засоби, запропоновані в даному винаході, також застосовні для лікування запальних або алергійних патологічних станів шкіри, наприклад, псоріазу, контактного дерматиту, atopічного дерматиту, гніздної alopecії, багатоформної еритеми, герпетриформного дерматиту, склеродерми, вітиліго, алергійного васкуліту, уртикарії, булезного pemфігоїду, червоного вовчаку, пурпурки, вродженого

булезного епідермолізу та інших запальних або алергійних патологічних станів шкіри.

Засоби, запропоновані в даному винаході, також можна застосовувати для лікування інших захворювань або патологічних станів, зокрема, захворювань або патологічних станів, що включають запальний компонент, наприклад, для лікування захворювань та патологічних станів очей, таких як кон'юнктивіт, сухий кератокон'юнктивіт та весняний кон'юнктивіт, захворювань, що впливають на ніс, включаючи алергійний риніт, та запального захворювання за участю аутоімунних реакцій або що мають аутоімунний компонент або етіологію, включаючи аутоімунні захворювання крові (наприклад, гемолітичної анемії, апластичної анемії, дійсної еритроцитарної анемії та ідіопатичної тромбоцитопенії), системного червоного вовчаку; поліхондрії, склеродерми, гранулематозу Вегенера, дерматоміозиту, хронічного активного гепатиту, злоякісної міастенії, синдрому Стівенса - Джонсона, ідіопатичного спру, аутоімунного запального захворювання кишечника (наприклад, виразкового коліту та хвороби Крона), ендокринної офтальмопатії, дифузійного токсичного зоба, саркоїдоза, альвеоліта, хронічного гіперчутливого пневмоніта, розсіяного склерозу, первинного біліарного цирозу, увеїту (переднього та заднього), інтерстиціального фіброзу легенів, псоріатичного артриту та гломерулонефриту (з нефротичним синдромом та без нього, наприклад, включаючи ідіопатичний нефротичний синдром або нефропатію з мінімальними змінами).

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу пригнічення лейкоцитів, переважно - нейтрофілів та В та Т лімфоцитів. Типові патологічні стани, які можна лікувати, включають патологічні стани, що характеризуються небажаною функцією нейтрофілів, вибрані з групи, що включає стимульоване вироблення супероксидних радикалів, стимульований екзоцитоз та хемотаксичну міграцію, переважно - без пригнічення фагоцитарної активності або знищення бактерій нейтрофілами.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу порушення функції остеокластів та ослаблення порушення, пов'язаного з резорбцією кістки, такого як остеопороз.

В іншому варіанті здійснення захворювання або патологічні стани, які можна лікувати засобами, запропонованими в даному винаході, включають септичний шок, відторгнення алотрансплантату після трансплантації, захворювання костей, такі як, але не обмежуючись тільки ними ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, остеоартрит, ожиріння, рестеноз, діабет, наприклад, цукровий діабет типу I (юнацький діабет) та цукровий діабет типу II, діарейні захворювання.

В інших варіантах здійснення опосередкований за допомогою РІЗК патологічний стан або порушення вибирають з групи, що включає: серцево-судинні, атеросклероз, гіпертензію, тромбоз глибоких вен, удар, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, тромбоемболію, емболію легенів, тромболітичні захворювання, гостру артеріальну ішемію, тромботичні оклюзії периферійних посу-

дин та ішемічну хворобу серця, реперфузійні ураження, ретинопатію, таку як діабетична ретинопатія або викликана киснем гіпербарична ретинопатія, та патологічні стани, що характеризуються підвищеним внутрішнім тиском або секрецією внутрішньої рідини, такі як глаукома.

Як відзначено вище, оскільки PI3K виступають як вузол других месенджерів, що поєднує паралельні шляхи передачі сигналів, з'являється усе більше даних про те, що комбінація інгібітору PI3K з інгібіторами інших шляхів буде застосовна для лікування раку та проліферативних захворювань у людей:

Приблизно в 20-30% людей, що страждають раком молочної залози, надекспресується Her-2/neu-Erb2, мішень для лікарського препарату трастузумаб. Хоча показано, що трастузумаб приводить до тривалих реакцій у деяких пацієнтів, у яких експресується Her2/neu-Erb2, реакція спостерігається тільки в частини цих пацієнтів. Останні дослідження показали, що таку обмежену реакцію можна істотно поліпшити за допомогою комбінації трастузумаба з інгібіторами шляху PI3K або PI3K/AKT (Chan et al., *Breast Can. Res. Treat.* 91:187 (2005), Woods Ignatoski et al., *Brit. J. Cancer* 82:666 (2000), Nagata et al., *Cancer Cell* 6:117 (2004)).

При різних злоякісних захворюваннях людей відбуваються активуючі мутації, або спостерігається підвищений вміст Her1/РЕФР та для впливу на цю рецепторну тирозинкіназу розроблений цілий ряд антитіл та невеликих молекул-інгібіторів, у тому числі тарцева, гефітиніб та ербитукс. Однак, хоча інгібітори РЕФР проявляють протипухлинну активність стосовно деяких пухлин людини (наприклад, NSCLC), вони не збільшують загальну виживаність для всіх пацієнтів, у яких є пухлини, що експресують РЕФР. Це можна пояснити тим, що для багатьох мішеней Her1/РЕФР, розташованих нижче в шляху передачі сигналу, включаючи шлях PI3K/Akt, з високою частотою відбуваються мутації або порушення регуляції при різних злоякісних проявах. Наприклад, за даними досліджень *in vitro* гефітиніб пригнічує ріст лінії клітин аденокарциноми. Однак можна вибрати субклони цих ліній клітин, які резистентні до впливу гефітиніба та у яких спостерігається посилена активація шляху PI3K/Akt. Дезактивація або інгібування цього шляху робить резистентні субклони чутливими до гефітинібу (Kokubo et al., *Brit. J. Cancer* 92:1711 (2005)). Крім того, у моделі раку молочної залози *in vitro* з використанням лінії клітин, у яких прихована мутація PTEN та відбувається надекспресування РЕФР, інгібування та шляху PI3K/Akt, та РЕФР приводить до синергетичного ефекту (She et al., *Cancer Cell* 8:287-297(2005)). Ці результати показують, що комбінація гефітиніба та інгібіторів шляху PI3K/Akt повинна бути привабливою для лікування раку.

В моделі ксенотрансплантату гліобластоми комбінація AEE778 (інгібітор Her-2/neu/Erb2, РЕФР та РЕФР) та RAD001 (інгібітор mTOR, розташований нижче в шляху передачі сигналу мішені Akt) приводить до більшої сумарної ефективності, ніж при використанні цих засобів окремо (Goudar et al., *Mol. Cancer. Ther.* 4:101-112 (2005)).

Антиестрогени, такі як тамоксифен, пригнічують ріст раку молочної залози, викликаючи зупинку клітинного циклу, для якої необхідний вплив інгібітору p27Kip клітинного циклу. Нещодавно показано, що активація шляху кінази Ras-Raf-MAP змінює стан фосфорилування p27Kip, таким чином, що послаблюється його інгібуючий вплив при зупинці клітинного циклу, що сприяє резистентності до антиестрогенів (Donovan, et al, *J. Biol. Chem.* 276:40888, 2001). Як показано в публікації Donovan et al., інгібування сигнального шляху MAPK шляхом лікування інгібітором MEK обертає аномальний стан фосфорилування p27 у випадку стійких до гормону ліній клітин раку молочної залози та тим самим відновлює чутливість до гормону. Аналогічним чином, фосфорилування p27Kip за допомогою Akt усуває його вплив при зупинці клітинного циклу (Viglietto et al., *Nat Med.* 8:1145 (2002)). Відповідно до цього в одному варіанті здійснення сполуку формули (I) можна використовувати для лікування залежних від гормонів типів раку, таких як рак молочної та передміхурової залози, шляхом усунення стійкості до гормонів, що звичайно спостерігається для цих типів раку при використанні звичайних протиракових засобів.

При ракових захворюваннях крові, таких як хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), транслокація хромосом відповідальна за конститутивно активовану BCR-Abl тирозинкіназу. Страждаючими цими захворюваннями пацієнти реагують на іматиніб, невелику молекулу - інгібітор тирозинкінази, внаслідок інгібування активності кінази Abl. Однак на прогресуючій стадії захворювання багато пацієнтів спочатку реагують на іматиніб, але потім відбувається рецидив внаслідок мутацій, що приводять до резистентності, у домені кінази Abl. Дослідження *in vitro* показали, що для здійснення впливу BCR-Abl використовує шлях кінази Ras-Raf. Крім того, інгібування на тім же шляху більше однієї кінази приводить до додаткового захисту від мутацій, що приводять до резистентності. Відповідно до цього в іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуку формули (I) застосовують у комбінації щонайменше з одним додатковим засобом, таким як Gleevec®, для лікування ракових захворювань крові, таких як хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), з метою обернення або попередження резистентності щонайменше до одного додаткового засобу.

Оскільки активація шляху PI3K/Akt сприяє виживанню клітин, інгібування цього шляху в сполученні із засобами, які сприяють апоптозу ракових клітин, включаючи променеву терапію та хіміотерапію, приведе до поліпшеної відповіді (Ghobrial et al., *CA Cancer J. Clin* 55:178-194 (2005)). Прикладом є комбінація інгібітору кінази PI3 з карбоплатином, що виявляє синергетичний ефект при дослідженнях проліферації та апоптозу *in vitro*, а також при дослідженнях ефективності впливу на пухлину *in vivo* з використанням моделі ксенотрансплантату раку яєчників (Westfall та Skinner, *Mol. Cancer Ther* 4:1764-1771 (2005)).

З'являється усе більше даних про те, що інгібітори PI3-кіназ класів 1A та 1B можуть мати терапевтичну цінність не тільки при раку та проліферативних захворюваннях, але й при інших типах

захворювань. Встановлено, що інгібування p110 β , ізоформи PI3K, що є продуктом гену PIK3CB, може брати участь в активації тромбоцитів, що індукується зсувом (Jackson et al., *Nature Medicine* 11: 507-514 (2005)). Таким чином, інгібітор PI3K, що інгібує p110 β , можна застосовувати як єдиний засіб або в сполученні з антитромботичною терапією. Ізоформа p110 δ , що є продуктом гену PIK3CD, є важливою для В-клітинної функції та диференціювання (Clayton et al., *J. Exp. Med.* 196:753-763 (2002)), а також для залежних та незалежних від Т-клітин імунних відповідей (Jou et al., *Mol. Cell. Biol.* 22:8580-8590 (2002)) та диференціювання мастоцитів (Ali et al., *Nature* 431:1007-1011 (2004)). Таким чином, можна чекати, що інгібітори p110 β можуть виявитися цінними при лікуванні пов'язаних з В-клітинами аутоімунних захворювань та астми. І, нарешті, інгібування p110 β , ізоформи, що є продуктом гену PIK3CG, приводить до зниженої Т-клітинної, але не В-клітинної відповіді (Reif et al., *J. Immunol.* 173:2236-2240 (2004)), та ефективність інгібування цієї ізоформи продемонстрована на створенні на тваринних моделях аутоімунних захворювань (Camps et al., *Nature Medicine* 11:936-943 (2005), Barber et al., *Nature Medicine* 11:933-935 (2005)).

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що включають щонайменше один інгібітор PI3K (наприклад, сполуку формул (I)-(III)) разом з фармацевтично прийнятним носієм, придатним для введення людині або тварині, окремо або разом з іншими протираковими засобами.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способів лікування людей або тварин, що страждають від клітинного проліферативного захворювання, такого як рак. Даний винахід відноситься до способів лікування людини або тварини, що потребує такого лікування, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K (наприклад, сполук формул (I)-(III)), окремо або в комбінації з іншими протираковими засобами.

Зокрема, композиції можна приготувати спільно у вигляді комбінованого лікарського засобу, або вводити окремо. Протиракові засоби, призначені для застосування в даному винаході включають, але не обмежуються тільки ними, один або більшу кількість засобів, наведених нижче:

A. Інгібітори кінази

Інгібітори кінази, призначені для застосування як протиракові засоби разом з композиціями, запропонованими в даному винаході, включають інгібітори кіназ рецептору епідермального фактору росту (РЕФР), такі як невеликі молекули хіналозинів, наприклад, гефітиніб (US 5457105, US 5616582 та WO 5770599), ZD-6474 (WO 01/32651), ерлотиніб (тарцева®, US 5747498 та WO 96/30347) та лапатиніб (US 6727256 та WO 02/02552); інгібітори кіназ рецептору судинного ендотеліального фактору росту (ПЕФР), включаючи SU-11248 (WO 01/60814), SU 5416 (US 5883113 та WO 99/61422), SU 6668 (US 5883113 та WO 99/61422), CHIR-258 (US 6605617 та US 6774237), ваталаніб або PTK-787 (US 6258812), VEGF-Trap (WO 02/57423), B43-Genistein (WO-

09606116), фенретинід (п-гідроксифеніламіноретиноєвої кислоти) (US 4323581), IM-862 (WO 02/62826), бевацизумаб або авастин® (WO 94/10202), KRN-951, 3-[5-(метилсульфонілпиперидинметил)-індоліл]-хінолон, AG-13736 й AG-13925, піроло[2,1-f][1,2,4]триазини, ZK-304709, веглін®, VMDA-3601, EG-004, CEP-701 (US 5621100), Cand5 (WO 04/09769); інгібітори Erb2 тирозинкінази, такі як пертузумаб (WO 01/00245), трастузумаб та ритуксимаб; інгібітори Akt протеїнкінази, такі як RX-0201; інгібітори протеїнкінази C (PKC), такі як LY-317615 (WO 95/17182) та перифосин (US 2003171303); інгібітори кінази Raf/Map/MEK/Ras, включаючи сорафеніб (BAY 43-9006), ARQ-350RP, LErafAON, BMS-354825 AMG-548 та інші, розкриті в WO 03/82272; інгібітори кіназ рецептору фактору росту фібробластів (РФРФ); інгібітори клітино-залежних кіназ, включаючи CYC-202 та росковітин (WO 97/20842 та WO 99/02162); інгібітори кіназ рецептора тромбоцитарного фактору росту (ПТФР), такі як CHIR-258, 3G3 mAb, AG-13736, SU-11248 та SU6668; та інгібітори кінази Bcr-Abl та білків злиття, такі як STI-571 або глєсєк® (іматиніб).

B. Антиестрогени

Впливаючі на естрогени засоби, призначені для застосування в протираковій терапії разом з композиціями, запропонованими в даному винаході, включають селективні модулятори естрогенного рецептору (СМЕР), включаючи тамоксифен, тореміфен, ралоксифен; інгібітори ароматази, включаючи аримідекс® або анастрозол; негативні регулятори естрогенного рецептору (НРЕ) , включаючи фаслодекс® або фульвестрант.

C. Антиандрогени

Впливаючі на андрогени, призначені для застосування в протираковій терапії разом з композиціями, запропонованими в даному винаході, включають флутамід, бікалутамід, фінастерид, аміноглютетамід, кетоконазол та кортикостероїди.

D. Інші інгібітори

Інші інгібітори, призначені для застосування як протиракові засоби разом з композиціями, запропонованими в даному винаході, включають інгібітори протеїнфарнезилтрансферази, включаючи типіфарніб або R-115777 (US 2003134846 та WO 97/21701), BMS-214662, AZD-3409 та FTI-277; інгібітори топоізомерази, включаючи мербарон та дифломотекан (BN-80915); інгібітори мітотичних кінезинових білків шпильки (КБШ), включаючи SB-743921 та MKI-833; модулятори протеази, такі як бортезоміб або велкаде® (US 5780454), XL-784; та інгібітори циклооксигенази 2 (COX-2), включаючи нестероїдні протизапальні лікарські засоби I (НСПЗЛЗ).

E. Хіміотерапевтичні протиракові лікарські засоби

Конкретні протиракові хіміотерапевтичні засоби, призначені для застосування як протиракові засоби разом з композиціями, запропонованими в даному винаході, включають анастрозол (аримідекс®), бікалутамід (казодекс®), блеоміцин сульфат (бленоксан®), бусульфан (мілеран®), бусульфан для ін'єкцій (бусульфекс®), капецитабін (кселода®), N4-пентоксикабоніл-5-дезоксид-5-

фторцитидин, карбоплатин (параплатин®), карму-
стин (BiCNU®), хлорамбуцил (лейкеран®), цисп-
латин (платинол®), кладрибін (лейстатин®), цик-
лофосфамід (цитоксан® або неосар®), цитарабін,
цитозинарабінозид (цитосар-U®), ліпосомний ци-
тарабін для ін'єкцій (ДероСут®), дакарбазин (DTIC-
Dome®), дактиноміцин (актиноміцин D, космеган),
даунорубіцингідрохлорид (церубидин®), ліпосом-
ний даунорубіцинцитрат для ін'єкцій (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (таксо-
тер®, US 2004073044), доксорубіцингідрохлорид
(адіаміцин®, рубекс®), етопозид (верезид®),
флударабінфосфат (флудара®), 5-фторурацил
(адруцил®, ефудекс®), флутамід (ейлексин®),
тезацитибін, гемцитабін (дифтордезоксцитидин),
гідроксисечовина (гідреа®), ідарубіцин (ідамі-
цин®), іфосфамід (IFEX®), іринотекан (кампто-
сар®), L-аспарагіназа (ЕЛСПАР®), лейковорин
кальцій, мелфалан (алкеран®), 6-меркаптопурин
(пуринетол®), метотрексат (фолекс®), мітоксан-
дрон (новантрон®), міотарг, паклітаксел (таксол®),
фенікс (іттрій-/МХ-DTPA), пентостатин, поліфепро-
сан 20 з імплантатом кармустину (гліадел®), тамо-
ксифен цитрат (нолвадекс®), теніпозид (вумон®),
6-тіогуанін, тіотепа, трирапазамін (тиразон®), то-
потекангідрохлорид для ін'єкцій (гікамптин®), вінб-
ластин (велбан®), вінкрисдин (онковин®) та віно-
релбін (навелбін®).

Ф. Алкілюючі засоби

Алкілюючі засоби, призначені для застосуван-
ня разом з композиціями, запропонованими в да-
ному винаході, як протиракові засоби, включають
VNP-40101M або клоретизин, оксаліплатин (US
4169846, WO 03/24978 та WO 03/04505), глүфос-
фамід, мафосфамід, етопфос (US 5041424), пре-
днімустин, треосульфат, бусульфат, ірофлувен
(ацилфульвен), пенкломедин, піразолоакридин
(PD-115934), Об-бензилгуанін, децитабін (5-аза-2-
дезоксцитидин), бросталицин, мітоміцин С
(MitoExtra), TLK-286 (телцита®), темозоломід, тра-
бектедин (US 5478932), AP-5280 (композиція на
основі сполуки пластини або цисплатин) порфіро-
міцин та клеаразид (меклоретамін).

Г. Хелатні засоби

Хелатні засоби, призначені для застосування
разом з композиціями, запропонованими в даному
винаході, як протиракові засоби, включають тетра-
тіомолібдат (WO 01/60814), RP-697, хімерік T84.66
(с84.66), гадофосвесет (вазовіст®), дефероксамін
та блеоміцин необов'язково в сполученні з елект-
ропорцією (ЕПР).

Н. Модифікатори біологічної відповіді

Модифікатори біологічної відповіді, такі як імун-
номодулятори, призначені для застосування як
протиракові засоби разом з композиціями, запро-
понованими в даному винаході, включають стау-
ропорин та його макроциклічні аналоги, включа-
ючи UCN-01, CEP-701 та мідостаурин (див. WO
02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US
5,621,100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO
02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO
00/27422, WO 96/13506 та WO 88/07045), сквала-
мін (WO 01/79255), DA-9601 (WO 98/04541 та US
6025387), алемтузумаб, інтерферони (наприклад,
IFN-a, IFN-b та т.п.), інтерлейкіни, переважно - IL-2

або алдеслейкін, а також IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6,
IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12 та їх активні біоло-
гічні варіанти, що містять амінокислотні послідов-
ності, що становлять більше 70% від нативної по-
слідовності людини, алтретамін (гексален®), SU
101 або лефлумонід (WO 04/06834 та US
6331555), імідазохіноліни, такі як ресихімод та імі-
хімод (US 4689338, 5389640, 5268376, 4929624,
5266575, 5352784, 5494916, 5482936, 5346905,
5395937, 5238944 та 5525612), та невеликі моле-
кули - модулюючі імунотерапевтичні засоби,
включаючи бензазоли, антрахінони, тіосемікарба-
зони та триптантрини (WO 04/87153, WO 04/64759
та WO 04/60308).

І. Протиракові вакцини:

Протиракові вакцини, призначені для застосу-
вання разом з композиціями, запропонованими в
даному винаході, включають авіцин® (Tetrahedron
Letters 26, 1974 2269-70), ореговомаб (OvaRex®),
тератоп® (STn-KLH), вакцини проти мелатоми,
серія GI-4000 (GI-4014, GI-4015 й GI-4016), націле-
ні на 5 мутацій білку Ras, GlioVax-1, MelaVax, ад-
вексин® або INGN-201 (WO 95/12660),
Sig/E7/LAMP-1, кодуєчий HPV-16 E7, вакцину
MAGE-3 або M3TK (WO 94/05304), HER-2VAX,
ACTIVE, що стимулює Т-клітини, специфічні для
пухлин, протиракову вакцину GM-CSF та вакцини
на основі моноцитогенів Listeria.

Ж. Засоби антисмислової терапії:

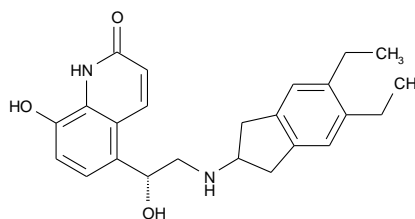
Протиракові засоби, призначені для застосу-
вання разом з композиціями, запропонованими в
даному винаході, також включають антисмислові
композиції, такі як AEG-35156 (GEM-640), AP-
12009 та AP-11014 (TGF-бета-2-специфічні антис-
мислові олігонуклеотиди), AVI-4126, AVI-4557, AVI-
4472, облімерсен (генасенс®), JFS2, апринокар-
сен (WO 97/29780), GTI-2040 (антисмисловий олі-
гонуклеотид, що впливає на R2 рибонуклеотидре-
дуктази мРНК) (WO 98/05769), GTI-2501 (WO
98/05769), капсульовані в ліпосомах антисмислові
олігодезоксинуклеотиди c-Raf (LErafAON) (WO
98/43095), та Sirna-027 (основані на імунній РНК
лікарські засоби, що впливають на РСЕФР-1
мРНК).

Сполуки, запропоновані в даному винаході,
також можна об'єднати у фармацевтичний компо-
зиції із бронхолітичними або антигістамінними лі-
карськими речовинами. Такі бронхолітичні лікарсь-
кі засоби включають антихолінергічні або
антимускаринові засоби, зокрема, іпратропійбро-
мід, окситропійбромід та тіотропійбромід та агоні-
сти β-2-адренорецептору, такі як салбутамол, тер-
буталін, салметерол та, переважно, формотерол.
Терапевтичні антигістамінні лікарські речовини, що
застосовуються спільно, включають цетиризингі-
дрохлорид, клемастинфумарат, прометазин, лора-
тидин, деслоратидин, дифенілгідрамін та фексо-
фенадингідрохлорид.

Ефективність засобу, запропонованого в да-
ному винаході, при пригніченні запальних патоло-
гічних станів, наприклад, запальних захворювань
дихальних шляхів, можна продемонструвати на
моделях тварин, наприклад, моделі мишей або
щурів, призначених для дослідження запалення
дихальних шляхів або інших запальних патологіч-

них станів, наприклад, як це описано в публікаціях Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; та Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Засоби, запропоновані в даному винаході, також застосовні як терапевтичні засоби, що спільно застосовуються, призначені для використання в комбінації з іншими лікарськими речовинами, такими як протизапальні, бронхорозширюючі або антигістамінні лікарські речовини, переважно - для лікування обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів, такими як зазначені вище в даному винаході, наприклад, як засоби, що підсилюють терапевтичну активність таких лікарських засобів, або як засоби, що забезпечують зниження необхідної дози або ослаблення можливих побічних ефектів таких лікарських засобів. Засіб, запропонований у даному винаході, можна змішувати з іншою лікарською речовиною у фіксованій фармацевтичній композиції або можна вводити окремо, до, одночасно або після іншої лікарської речовини. Відповідно до цього даний винахід включає комбінацію засобу, запропонованого в даному винаході, описаного вище в даному винаході, із протизапальною, бронхорозширюючою або антигістамінною лікарською речовиною, зазначений засіб, запропонований у даному винаході, та зазначена лікарська речовина перебувають в одній або в різних фармацевтичних композиціях. Такі протизапальні лікарські засоби включають стероїди, зокрема, глюкокортикостероїди, такі як будезонід, бекламетазон, флутиказон, циклезонід або мометазон, антагоністи LTB₄, такі як описані в US5451700, антагоністи LTD₄, такі як монтелукаст та зафірлукаст, агоністи допамінового рецептору, такі як каберголін, бромокриптин, ропінірол та 4-гідрокси-7-[2-[[[3-(2-фенілетокси)пропіл]-сульфоніл]етил]-аміно]етил]-2(3H)-бензотіазолон та їх фармацевтично прийнятні солі (гідрохлоридом є віозан® - AstraZeneca) та інгібітори PDE4, такі як арифло® (GlaxoSmith Kline), рофруміласт (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофілін (Almirall Prodesfarma) та PD189659 (Parke-Davis). Такі бронхорозширюючі лікарські засоби включають антихолінергічні або антимускаринові засоби, зокрема, іпратропійбромід, окситропійбромід та тіотропійбромід та агоністи бета-2 адренорецептору, такі як салбутамол, тербуталін, салметерол та, переважно, формотерол та їх фармацевтично прийнятні солі та сполуки (у вільній формі або у формі солі або сольову формули I, описані в публікації міжнародної заявки на патент PCT No. WO 00/75114, що включена в даний винахід як посилання, переважно - сполуки, зазначені в прикладах у цій публікації, переважно - сполука формули



та її фармацевтично прийнятні солі. Спільно застосовувані терапевтичні антигістамінні лікарські речовини включають цетиризингідрохлорид, ацетамінофен, клемастинфумарат, прометазин, лоратидин, деслоратидин, дифенілгідрамін та фексофенадингідрохлорид. Комбінації засобів, запропонованих у даному винаході, та стероїдів, агоністів бета-2, інгібіторів PDE4 або антагоністів LTD₄ можна використовувати, наприклад, для лікування ХОЗЛ або, переважно, астми. Комбінації засобів, запропонованих у даному винаході, та антихолінергічних або антимускаринових засобів, інгібіторів PDE4, агоністів допамінового рецептору або антагоністів LTB₄ можна використовувати, наприклад, для лікування астми або, переважно, ХОЗЛ.

Іншими корисними комбінаціями засобів, запропонованих у даному винаході, із протизапальними лікарськими засобами є комбінації з антагоністами хемокінових рецепторів, наприклад, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 та CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, переважно - з антагоністами CCR-5, такі як випускаються фірмою Schering-Plough антагоністи SC-351125, SCH-55700 та SCH-D, що випускаються фірмою Takeda антагоністи, такі як N-[[4-[[[6,7-дигідро-2-(4-метилфеніл)-5H-бензоциклопентен-8-іл]карбоніл]аміно]феніл]-метил]тетрагідро-N,N-диметил-2H-піран-4-амінийхлорид (TAK-770) та антагоністи CCR-5, описані в US 6166037 (особливо в пунктах 18 та 19 формули винаходу), WO 00/66558 (особливо в пункті 8 формули винаходу) та WO 00/66559 (в особливості в пункті 9 формули винаходу).

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна об'єднати у фармацевтичній композиції із сполуками, які застосовні для лікування тромболітичного захворювання, захворювання серця, інсульту тощо (наприклад, аспірин, стрептокіназа, активатор плазміногену тканини, урокіназа, антикоагулянти, лікарські засоби, що перешкоджають агрегації тромбоцитів (наприклад, ПЛАВІКС; клопидогрелбісульфат), статин (наприклад, ЛІПІТОР або кальцієва сіль аторвастатина), ЗЛКОР (симвастатин), КРЕСТОР (росувастатин) та т.п.), бета-блокаторами (наприклад, атенолол), НОРВАСК (амлодипінбезилат) та інгібітором ацетилхолінестерази (АХЕ) (наприклад, лізиноприл).

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна об'єднати у фармацевтичній композиції із сполуками, які застосовні для лікування гіпертензії, такими як, інгібітори АХЕ, засоби, що знижують вміст ліпідів, такі як статини, ЛІПІТОР (кальцієва сіль аторвастатина), блокатори кальцієвих каналів, такі як НОРВАСК (амлодипінбезилат). Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна використовувати в комбінації з фіб-

ратами, бета-блокаторами, інгібіторами NEPI, антагоністами ангіотензинового рецептору 2 та засобами, що перешкоджають агрегації тромбоцитів.

Для лікування запальних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, сполуки, запропоновані в даному винаході, можна комбінувати з такими засобами, як інгібітори TNF- α , такі як анти-TNF- α моноклональні антитіла (такі як РЕМІКАДЕ, CDP-870) та D2E7 (HUMIRA) та молекули імуноглобуліну злиття рецептору TNF (такі як ЕМБРЕЛ), інгібітори IL-1, антагоністи рецептору розчинного IL-1Ra (наприклад, КІНЕРЕТ або інгібітори ICE), нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НСПЗЛЗ), піроксикам, диклофенак, напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, кетопрофен, ібупрофен, фенамати, мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолони, фенілбутазон, аспірин, інгібітори COX-2 (такі як ЦЕЛЕБРЕКС (целекоксиб), ПРЕКСИГ (луміракоксиб)), інгібітори металопротеази (переважно - селективні інгібітори MMP-13), p2x7 інгібітори, α , β , δ \square \square інгібітори, НЕЙРОТИН, прегабалін, застосовуваний в низькій дозі метотрексат, лефлуномід, гідроксихлорхін, d-пеніциламін, ауранофін або препарати золота, що вводять парентерально або перорально.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна використовувати в комбінації з наявними терапевтичними засобами, призначеними для лікування остеоартриту. Засоби, що підходять для використання в комбінації, включають стандартні нестероїдні протизапальні лікарські засоби I (далі - НСПЗЛЗ), такі як піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, такі як напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, такі як мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолони, такі як фенілбутазон, саліцилати, такі як аспірин, інгібітори COX-2, такі як целекоксиб, валдекоксиб, луміракоксиб та еторикоксиб, анальгетики та засоби для внутрішньої терапії, такі як кортикостероїди та гіалуронові кислоти, такі як гіаглан та синвіск.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна використовувати в комбінації із противірусними засобами, такими як вірацепт, AZT, ацикловир та фамцикловир, та антисептиками, такими як валант.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна використовувати в комбінації із засобами, що діють на центральну нервову систему (ЦНС), такими як антидепресанти (сертралін), лікарські засоби для лікування хвороби Паркінсона (такі як депреніл, L-дофа, реквіп, мірапекс, інгібітори MAOB, такі як селегін та расагілін, інгібітори comP, такі як тасмар, інгібітори A-2, інгібітори повторного всмоктування допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну та інгібітори нейронної синтази оксиду азоту) та лікарські засоби для лікування хвороби Альцгеймера, такі як донеперил, такрин, α , β , δ \square \square інгібітори, НЕЙРОТИН, прегабалін, інгібітори COX-2, пропентофілін або метрифонат.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна використовувати в комбінації із засобами для лікування остеопорозу, такими як EBIC-TA (ралофоксифенгідрохлорид), дролоксифен, лазо-

фоксифен або фосамакс та імундепресантами засобами, такими як FK-506 та рапаміцин.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до наборів, які включають одну або більшу кількість сполук, запропонованих у даному винаході. Типові набори включають інгібітор P13K, запропонований у даному винаході (наприклад, сполука формул (I)-(III)), та листок-вкладиш або інше маркування, що містить вказівки для лікування клітинного проліферативного захворювання шляхом введення інгібуючої P13K кількості сполуки.

Наведені нижче визначення призначені для того, щоб краще зрозуміти винахід.

"Алкіл" означає алкільні групи, які не містять гетероатомів. Цей термін включає алкільні групи з лінійним ланцюгом, такі як метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил тощо. Термін також включає ізомери лінійних алкільних груп, що мають розгалужений ланцюг, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, наступні, наведені як приклади: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) та ін. Таким чином, вираз "алкільні групи" включає первинні алкільні групи, вторинні алкільні групи та третинні алкільні групи. Кращі алкільні групи включають алкільні групи, що мають лінійний та розгалужений ланцюг, що містять від 1 до 12 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю.

"Алкілен" означає такі ж залишки, що й зазначені вище для "алкілу", але такі, що мають два положення приєднання. Типові алкіленові групи включають етилен

(-CH₂CH₂-), пропілен (-CH₂CH₂CH₂-), диметилпропілен (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-) та циклогексилпропілен (-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)-).

"Алкеніл" означає групи, що мають лінійний або розгалужений ланцюг, або циклічні групи, що містять від 2 приблизно до 20 атомів вуглецю, такі як описані для алкільних груп, визначених вище, але що містять один або більшу кількість вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, поряд з іншими, вініл, -CH=C(H)(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(H)₂, -C(CH₃)=C(H)(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, циклогексеніл, циклопентеніл, циклогексадієніл, бутадієніл, пентадієніл та гексадієніл. Кращі алкенільні групи включають алкенільні групи, що мають лінійний та розгалужений ланцюг, та циклічні алкенільні групи, що містять від 2 до 12 атомів вуглецю або від 2 до 6 атомів вуглецю.

"Алкініл" означає групи, що мають лінійний або розгалужений ланцюг, або циклічні групи, що містять від 2 приблизно до 20 атомів вуглецю, такі як описані для алкільних груп, визначених вище, але що містять один або більшу кількість вуглець-

вуглецевих потрібних зв'язків. Приклади включають, але не обмежують тільки ними, поряд з іншими, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ та $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Кращі алкільні групи включають ті, що мають алкільні групи з лінійним та розгалуженим ланцюгом, що містять від 2 до 12 атомів вуглецю або від 2 до 6 атомів вуглецю.

Алкільні, алкенільні та алкінільні групи можуть бути заміщеними. "Заміщений алкіл" означає алкільну групу, визначену вище, у якій один або більша кількість зв'язків з атомом (атомами) вуглецю або водню замінені на зв'язок з атомом, що не є атомом водню та атомом вуглецю, такими як, але не обмежуючись тільки ними, атом галогену, такий як F, Cl, Br або I; атом кисню в групах, таких як гідроксигрупи, алкоксигрупи, арилоксигрупи та складноефірні групи; атом сірки у групах, таких як тиогрупи, алкіл- та арилтиогрупи, сульфонові групи, сульфонільні групи та сульфоксидні групи; атом азоту в групах, таких як в амінах, амідах, алкіламінах, діалкіламінах, ариламінах, алкрилариламінах, діариламінах, N-оксидах, імідах та енамінах; атом кремнію в групах, таких як триалкілсилільні групи, діалкіларилсилільні групи, алкілдіарилсилільні групи та триарилсилільні групи; та інші гетероатом в різних інших групах. Заміщені алкільні групи також включають групи, у яких один або більша кількість зв'язків з атомом (атомами) вуглецю або водню замінені на кратний зв'язок (наприклад, подвійний або потрійний зв'язок) з гетероатомом, таким як атом кисню в оксогрупі, карбонільній групі, карбоксильній групі та складноефірних групах; атом азоту в групах, таких як в імідах, оксимах, гідразонах та нітрилах. Заміщені алкільні групи також включають алкільні групи, у яких один або більша кількість зв'язків з атомом (атомами) вуглецю або водню замінені на зв'язок з арильною, гетероарильною, гетероциклічною або циклоалкільною групою. Кращі заміщені алкільні групи включають, поряд з іншими, алкільні групи, в яких один або більша кількість зв'язків з атомом (атомами) вуглецю або водню замінені на один або більшу кількість зв'язків із фторидною, хлоридною або бромідною групою. Іншими кращими заміщеними алкільними групами є трифторметильна група та інші алкільні групи, які містять трифторметильну групу. Інші кращі заміщені алкільні групи являють собою такі, у яких один або більша кількість зв'язків з атомами вуглецю або водню замінені на зв'язок з атомом кисню, таким чином, що заміщена алкільна група містить гідроксигрупу, алкоксигрупу або арилоксигрупу. Інші кращі заміщені алкільні групи включають алкільні групи, які містять аміногрупу або заміщену або незаміщену алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, (алкіл)(арил)аміногрупу, діариламіногрупу, гетероцикліламіногрупу, дигетероцикліламіногрупу, (алкіл)(гетероцикліл)аміногрупу або (арил)(гетероцикліл)аміногрупу. Інші кращі заміщені алкільні групи являють собою такі, у яких один або більша кількість зв'язків з атомом (атомами) вуглецю або водню замінені на зв'язок з арильною, гетероарильною, гетероциклічною або циклоалкільною групою. Прикладами заміщених

алкільнів є: $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$. Прикладами замісників заміщеного алкілу є: $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, галоген.

"Заміщений алкеніл" відрізняється від алкенільних груп так само, як заміщені алкільні групи відрізняються від незаміщених алкільних груп. Заміщені алкенільні групи включають алкенільні групи, у яких атом, що не є атомом вуглецю або водню, зв'язаний з атомом вуглецю, зв'язаним подвійним зв'язком з іншим атомом вуглецю, та групи, у яких один з атомів, що не є атомом вуглецю або водню, зв'язаний з атомом вуглецю, не зв'язаним подвійним зв'язком з іншим атомом вуглецю.

"Заміщений алкініл" відрізняється від алкінільних груп так само, як заміщені алкільні групи відрізняються від незаміщених алкільних груп. Заміщені алкінільні групи включають алкінільні групи, у яких атом, що не є атомом вуглецю або водню, зв'язаний з атомом вуглецю, зв'язаним потрійним зв'язком з іншим атомом вуглецю, та групи, у яких один з атомів, що не є атомом вуглецю або водню, зв'язаний з атомом вуглецю, не зв'язаним потрійним зв'язком з іншим атомом вуглецю.

"Алкоксигрупа" означає $\text{RO}-$, у якій R являє собою алкіл. Типові приклади алкоксигруп включають метоксигрупу, етоксигрупу, трет-бутоксигрупу, трифторметоксигрупу тощо.

"Галоген" являє собою хлоридну, бромідну, фторидну та йодидну групи. Термін "галогеналкіл" являє собою алкільний радикал, заміщений одним або більшою кількістю атомів галогенів. Термін "галогеналкоксигрупа" означає алкоксильний радикал, заміщений одним або більшою кількістю атомів галогенів.

"Аміногрупа" у даному винаході означає групу $-\text{NH}_2$. Термін "алкіламіногрупа" у даному винаході означає групу $-\text{NRR}'$, у якій R являє собою алкіл та R' являє собою водень або алкіл. Термін "ариламіногрупа" у даному винаході означає групу $-\text{NRR}'$, у якій R являє собою арил та R' являє собою водень, алкіл або арил. Термін "арилалкіламіногрупа" у даному винаході означає групу $-\text{NRR}'$, у якій R являє собою арилалкіл та R' являє собою водень, алкіл, арил або арилалкіл.

"Алкоксиалкіл" означає групу $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2$, у якій alk_1 означає алкіл або алкеніл та alk_2 означає алкіл або алкеніл. Термін "арилоксиалкіл" означає групу $-\text{алкіл}-\text{O}-\text{арил}$. Термін "арилалкоксиалкіл" означає групу $-\text{алкіленіл}-\text{O}-\text{арилалкіл}$.

"Алкоксиалкіламіногрупа" у даному винаході означає групу $-\text{NR}$ -(алкоксиалкіл), у якій R звичайно являє собою водень, арилалкіл, або алкіл.

"Амінокарбоніл" у даному винаході означає групу $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$. "Заміщений амінокарбоніл" у даному винаході означає групу $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$, у якій R являє собою алкіл та R' являє собою водень або алкіл. Термін "ариламінокарбоніл" у даному винаході означає групу $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$, у якій R являє со-

бою арил та R' являє собою водень, алкіл або арил. "Арилалкіламінокарбоніл" у даному винаході означає групу $-C(O)-NRR'$, у якій R являє собою арилалкіл та R' являє собою водень, алкіл, арил або арилалкіл.

"Аміносультоніл" у даному винаході означає групу $-S(O)_2-NH_2$. "Заміщений аміносультоніл" у даному винаході означає групу $-S(O)_2-NRR'$, у якій R являє собою алкіл та R' являє собою водень або алкіл. Термін "арилалкіламіносультоніларил" у даному винаході означає групу -арил- $S(O)_2-NH$ -арилалкіл.

"Карбоніл" означає двовалентну групу $-C(O)-$.

"Карбонілоксигрупа" звичайно означає групу $-C(O)-O-$. Такі групи включають складноєфірні групи, $-C(O)-O-R$, у яких R являє собою алкіл, циклоалкіл, арил або арилалкіл. Термін "карбонілоксициклоалкіл" у даному винаході звичайно означає і "карбонілоксикарбоциклоалкіл", і "карбонілоксигетероциклоалкіл", тобто, у яких R являє собою карбоциклоалкіл або гетероциклоалкіл відповідно. Термін "арилкарбонілоксигрупа" у даному винаході означає групу $-C(O)-O$ -арил, у якій арил є моно- або поліциклічним карбоциклоарилом або гетероциклоарилом. Термін "арилалкілкарбонілоксигрупа" у даному винаході означає групу $-C(O)-O$ -арилалкіл.

"Сультоніл" у даному винаході означає групу $-SO_2-$. "Алкілсультоніл" означає заміщений сультоніл структури $-SO_2R-$, у якому R являє собою алкіл. Алкілсультонільні групи, що використовуються в сполуках, запропонованих у даному винаході, звичайно є алкілсультонільними групами, що містять у своєму головному ланцюзі від 1 до 6 атомів вуглецю. Таким чином, типові алкілсультонільні групи, що використовуються в сполуках, запропонованих у даному винаході, включають, наприклад, метилсультоніл (тобто, у якій R являє собою метил), етилсультоніл (тобто, у якій R являє собою етил), пропілсультоніл (тобто, у якій R являє собою пропіл) та т.п. Термін "арилсультоніл" у даному винаході означає групу $-SO_2$ -арил. Термін "арилалкілсультоніл" у даному винаході означає групу $-SO_2$ -арилалкіл. Термін "сультоніламідогрупа" у даному винаході означає $-SO_2NH_2$.

"Карбоніламіногрупа" означає двовалентну групу $-NH-C(O)-$, у якій атом водню, приєднаний до амідного атому азоту карбоніламіногрупи, можна замінити на алкілну, арилну або арилалкілну групу. Такі групи включають фрагменти, такі як карбаматні складні ефіри ($-NH-C(O)-O-R$) та амідні $-NH-C(O)-R$, у яких R являє собою алкіл, циклоалкіл, або арил, або арилалкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом. Термін "алкілкарбоніламіногрупа" означає алкілкарбоніламіногрупу, у якій R являє собою алкіл, що містить у своєму головному ланцюзі від 1 приблизно до 6 атомів вуглецю. Термін "арилкарбоніламіногрупа" означає групу $-NH-C(O)-R$, у якій R являє собою арил. Аналогічним чином, термін "арилалкілкарбоніламіногрупа" означає карбоніламіногрупу, у якій R являє собою арилалкіл.

"Гуанідинова група" або "гуанідил" означає фрагменти, утворені з гуанідину, $H_2N-C(=NH)-NH_2$. Такі фрагменти включають приєднані по атому

азоту, що має формальний подвійний зв'язок (положення "2" гуанідину, наприклад, діамінометиленаміногрупу, $(H_2N)_2C=NH-$), та приєднані по атому азоту, що має формальний ординарний зв'язок (положення "1" та/або "3" гуанідину, наприклад, $H_2N-C(=NH)-NH-$). Атоми водню, приєднані до одному або більшій кількості атомів азоту, можуть бути замінені на підходящий замісник, такий як алкіл, арил або арилалкіл.

"Амідинава група" означає фрагменти $R-C(=N)-NR'$ - (радикал приєднаний до атому азоту "N¹") та $R(NR')C=N-$ (радикал приєднаний до атому азоту "N²"), у яких R та R' може позначати водень, алкіл, арил або арилалкіл.

"Циклоалкіл" означає моно- або поліциклічний, гетероциклічний або карбоциклічний алкільний замісник. Типові циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил та такі цикли, заміщені алкільними групами з лінійним та розгалуженим ланцюгом, визначеними вище. Типові циклоалкільні замісники містять від 3 до 8 атомів, що входять у головний ланцюг (тобто в кільце), у яких кожен атом головного ланцюга є атомом вуглецю або гетероатомом. Термін "гетероциклоалкіл" у даному винаході означає циклоалкільні замісники, які містять у кільцевій структурі від 1 до 5 та частіше - від 1 до 4 гетероатомів. Підходящими гетероатомами, що використовуються в сполуках, запропонованих у даному винаході, є азот, кисень та сірка. Типові гетероциклоалкільні фрагменти включають, наприклад, морфолінову групу, піперазиніл, піперидиніл та т.п. Карбоциклоалкільні групи являють собою циклоалкільні групи, у яких всі кільцеві атоми є атомами вуглецю. При використанні у зв'язку із циклоалкільними замісниками термін "поліциклічний" у даному винаході означає конденсовані та неконденсовані циклоалкільні структури.

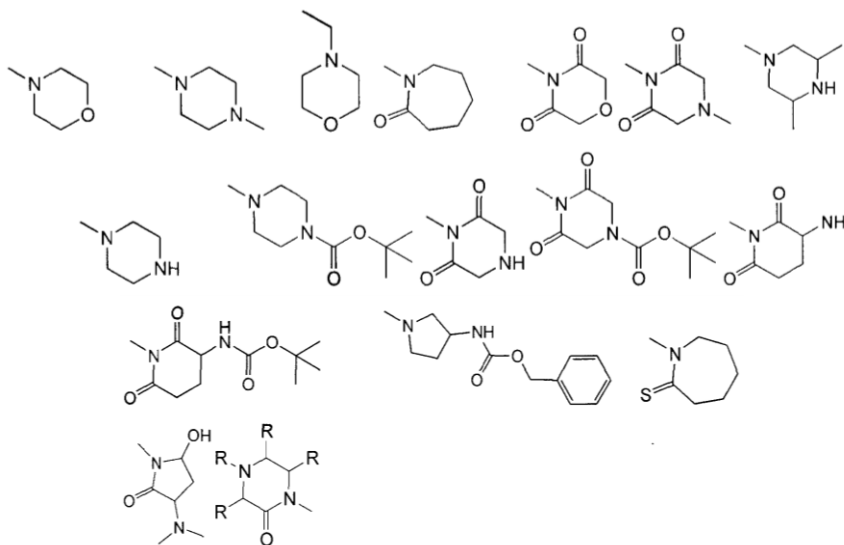
"Заміщений гетероцикл", "гетероциклічна група", "гетероцикл" або "гетероцикліл" при використанні в даному винаході означає кожне 3- або 4-членне кільце, що містить гетероатом, який вибирають з групи, що включає азот, кисень та сірку, або 5- або 6-членне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із групи, що включає азот, кисень та сірку; де 5-членне кільце містить 0-2 подвійних зв'язки та 6-членне кільце містить 0-3 подвійних зв'язки; де атоми азоту та сірки необов'язково можуть бути окиснені; де атоми азоту та сірки необов'язково можуть кватернізовані; та включає будь-яку біциклічну групу, у якій кожне із зазначених вище гетероциклічних кілець сконденсовано з бензоліним кільцем або іншим 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, незалежно визначеним вище. Приклади гетероциклічних груп включають, але не обмежуються тільки ними: ненасичені 3- - 8-членні кільця, що містять 1-4 атоми азоту, такі як, але не обмежуючись тільки ними піроліл, дигідропіридил, піримідил, піразиніл, тетразоліл, (наприклад, 1H-тетразоліл, 2H-тетразоліл); сконденсовані ненасичені гетероциклічні групи, що містять 1-4 атоми азоту, такі як, але не обмежуючись тільки ними, ізоіндоліл, індолініл, індолізиніл, хіноліл, індазоліл; ненасичені 3- - 8-

членні кільця, що містять 1-2 атоми кисню та 1-3 атоми азоту, такі як, але не обмежуючись тільки ними, оксадіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл); насичені 3- - 8-членні кільця, що містять 1-2 атоми кисню та 1-3 атоми азоту, такі як, але не обмежуючись тільки ними, морфолініл; ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1-2 атоми кисню та 1-3 атоми азоту, наприклад, бензоксадіазоліл, бензоксазиніл (наприклад, 2H-1,4-бензоксазиніл); ненасичені 3- - 8-членні кільця, що містять 1-3 атоми сірки та 1-3 атоми азоту, такі як, але не обмежуючись тільки ними, тіадіазоліл (наприклад, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2-тіадіазоліл); насичені 3- - 8-членні кільця, що містять 1-2 атоми сірки та 1-3 атоми азоту, такі як, але не обмежуючись тільки ними, тіазолодиніл; насичені та ненасичені 3- - 8-членні кільця, що містять 1-2 атоми сірки, такі як, але не обмежуючись тільки ними, дигідродитієніл, дигідродитіоніл, тетрагідротіофен, тетрагідротіопіран; ненасичені конденсовані гетероциклічні кільця, що містять 1-2 атоми сірки та 1-3 атоми азоту, такі як, але не обмежуючись тільки ними, бензотіадіазоліл, бензотіазиніл (наприклад, 2H-1,4-бензотіазиніл), дигідробензотіазиніл (наприклад, 2H-3,4-дигідробензотіазиніл), ненасичені 3- - 8-членні кільця, що містять атом кисню, такі як, але не обмежуючись тільки ними, фурил; ненасичені конденсовані гетероциклічні кільця, що містять 1-2 атоми кисню, такі як бензодіоксоліл (наприклад, 1,3-бензодіоксоліл); ненасичені 3- - 8-членні кільця, що містять атом кисню та 1-2 атоми сірки, такі як, але не обмежуючись тільки ними, дигідрооксатієніл; насичені 3- - 8-членні кільця, що містять 1-2 атоми кисню та 1-2 атоми сірки, такі як 1,4-оксатіан; ненасичені конденсовані кільця, що містять 1-2 атоми сірки, такі як бензодитієніл; та ненасичені конденсовані гетероциклічні кільця, що містять атом кисню та 1-2 атоми азоту, такі як бензоксатієніл. Кращі гетероциклічні групи включають, наприклад: діазепініл, пірил, піролініл, пі-

ролідиніл, піразоліл, піразолініл, піразолідиніл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піридил, піперидиніл, піразиніл, піперазиніл, N-метил піперазиніл, азетидиніл, N-метилазетидиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, індопіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, тієніл, триазоліл та бензотієніл. Гетероциклічні групи також включають описані вище, у яких один або більша кількість атомів S кільця зв'язаний подвійним зв'язком з одним або двома атомами кисню (сульфоксиди та сульфони). Наприклад, гетероциклічні групи включають тетрагідротіофен, тетрагідротіофеноксид та тетрагідротіофен-1,1-діоксид. Кращі гетероциклічні групи містять 5 або 6 елементів кільця. Більше кращі гетероциклічні групи включають піперазин, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, тетразол, тіоморфолін, гомопіперазин, оксазолідин-2-он, піролідін-2-он, хінуклідін та тетрагідрофуран.

Гетероциклічні фрагменти можуть бути незаміщеними або монозаміщеними або дизаміщеними різними замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає гідроксигрупу, галоген, оксогрупу (C=O), алкіліміногрупу (RN=, у якій R являє собою алкіл або алкоксигрупу), аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ациламіноалкіл, алкоксигрупу, тіоалкоксигрупу, поліалкоксигрупу, алкіл, циклоалкіл або галогеналкіл. "Незаміщений гетероциклічний" включає конденсовані гетероциклічні кільця, такі як бензімідазоліл, він не включає гетероциклічні групи, які містять інші групи, такі як алкільні або галогенідні групи, пов'язані з одним з елементів кільця, та сполуки, такі як 2-метилбензімідазоліл, є заміщеними гетероциклічними групами.

Гетероциклічні групи можуть бути приєднані в різних положеннях, як це повинно бути очевидно фахівцям в області органічної та медичної хімії у зв'язку з розкриттям у даному винаході.



де R являє собою H або гетероциклічний замі-

сник, описаний у даному винаході.

Типові гетероциклічні групи включають, наприклад, імідазоліл, піридил, піперазиніл, азетидиніл, тiazоліл, фураніл, тiazоліл бензімідазоліл, бензо-тіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалиніл, фталазиніл, індоліл, нафтіпиридиніл, індазоліл та хінолізиніл.

"Арил" являє собою необов'язково заміщені моноциклічні та поліциклічні ароматичні групи, що містять у головному ланцюзі від 3 до 14 атомів вуглецю та гетероатомів та включають кабоциклічні арильні групи та гетероциклічні арильні групи. Термін означає, але не обмежується тільки ними, такі групи, як, наприклад, феніл, біфеніл, антраценіл, нафтеніл. Кабоциклічні арильні групи являють собою арильні групи, у яких всі кільцеві атоми ароматичного кільця є атомами вуглецю. Термін "гетероарил" у даному винаході означає арильні групи, що містять від 1 до 4 гетероатомів як кільцеві атоми ароматичного кільця, а інші кільцеві атоми є атомами вуглецю.

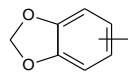
"Незаміщений арил" включає групи, що містять конденсовані кільця, такі як нафталін. Він не включає арильні групи, які містять інші групи, такі як алкільні або галогенідні групи, пов'язані з одним з елементів кільця, та арильні групи, такі як толіл у даному винаході вважаються заміщеними арильними групами, як це описано нижче. Кращою заміщеною арильною групою є феніл. Однак у вихідній сполуці незаміщені арильні групи можуть бути пов'язані з одним або більшою кількістю атомів вуглецю, атомів кисню, атомів азоту та/або атомів сірки.

"Заміщена арильна група" відрізняється від незаміщених арильних груп так само, як заміщені алкільні групи відрізняються від незаміщених алкільних груп. Однак, заміщені арильні групи також включають арильні групи, у яких один з ароматичних атомів вуглецю пов'язаний з одним з атомів, що не є атомом вуглецю або водню, описані вище, а також включають арильні групи, у яких один або більша кількість ароматичних атомів вуглецю арильної групи пов'язаний із заміщеною та/або незаміщеною алкільною, алкенільною або алкінільною групою, визначеною в даному винаході. Це включає угруповання, у яких два атоми вуглецю арильної групи пов'язані із двома атомами алкільної, алкенільної або алкінільної групи з утворенням конденсованої кільцевої системи (наприклад, дигідронафтил або тетрагідронафтил). Таким чином, вираз "заміщений арил" включає, але не обмежу-

ється тільки ними, поряд з іншими - толіл та гідроксифеніл.

"Заміщений гетероарил" при використанні в даному винаході означає гетероарильну групу, визначену в даному винаході, заміщений шляхом незалежної заміни одного, двох або трьох атомів водню за допомогою Cl, Br, F, I, -OH, -CN, C₁-C₃-алкілу, C₁-C₆-алкоксигрупи, C₁-C₆-алкоксигрупи, заміщеної арилом, галогеналкілом, тіоалкоксигрупою, аміногрупою, алкіламіногрупою, діалкіламіногрупою, меркаптогрупою, нітрогрупою, карбоксальдегідною групою, карбоксигрупою, алкоксикарбонілом та карбоксамідною групою. Крім того, будь-який замісник може бути арильною, гетероарильною або гетероциклоалкільною групою.

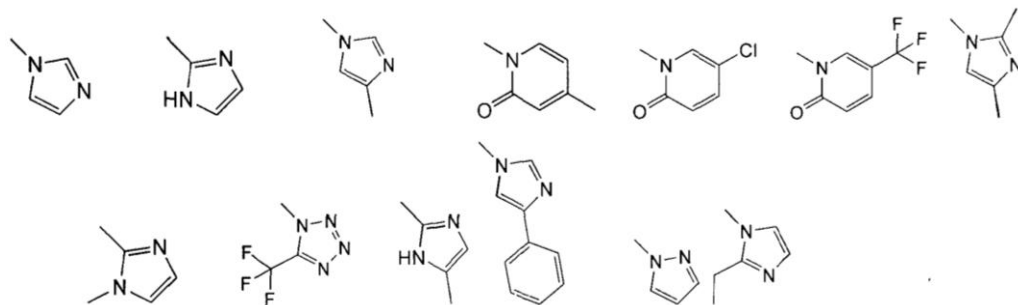
При використанні у зв'язку з арильними замісниками термін "поліциклічний арил" у даному винаході означає сконденсовані та несконденсовані циклічні структури, у яких щонайменше одна циклічна структура є ароматичною, такою як, наприклад, бензодіоксол (який містить гетероциклічну структуру, сконденсовану з фенільною групою,

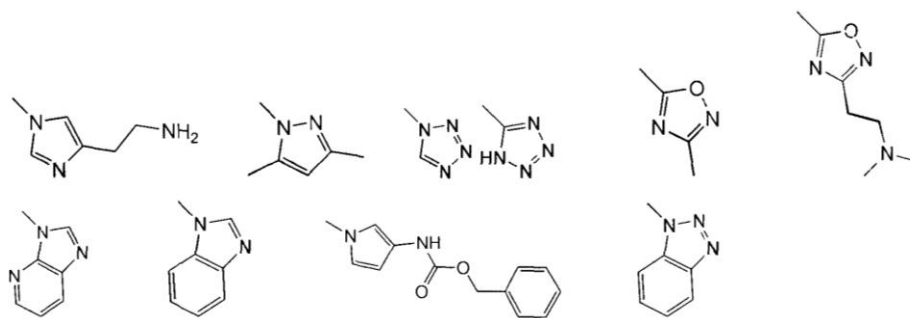


тобто c1ccc2c(c1)OCO2), нафтил та т.п. Типові арильні або гетероарильні фрагменти, що використовуються як замісники у сполуках, запропонованих у даному винаході, включають феніл, піридил, піримідиніл, тіазоліл, індоліл, імідазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піразиніл, тiazоліл, тіофеніл, фураніл, хінолініл, пуриніл, нафтил, бензотіазоліл, бензопіридил та бензімідазоліл та т.п.

"Арилалкіл" означає алкільну групу, заміщену арильною групою. Звичайно арилалкільні групи, що використовуються в сполуках, запропонованих у даному винаході, містять від 1 до 6 атомів вуглецю, включених в алкільний фрагмент арилалкільних груп. Підходящі арилалкільні групи, що використовуються в сполуках, запропонованих у даному винаході, включають, наприклад, бензил, піколіл тощо.

Типові гетероарильні групи включають, наприклад, наведені нижче. Ці гетероарильні групи можуть бути додатково заміщені та можуть бути приєднані в різних положеннях, як це повинне бути очевидно фахівцям в області органічної та медичної хімії у зв'язку з розкриттям у даному винаході.





Типові гетероарильні групи включають, наприклад, імідазоліл, піридил, тiazоліл, триазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл та бензоксазоліл.

"Біарил" означає групу або замісник, до якого приєднані дві арильні групи, які не сконденсовані одна з іншою. Типові біарильні сполуки включають, наприклад, фенілбензол, дифенілдіазен, 4-метилтіо-1-фенілбензол, феноксибензол, (2-фенілетиніл)бензол, дифенілкетон, (4-фенілбута-1,3-діїніл)бензол, фенілбензиламін, (фенілметокси)бензол та т.п. Кращі необов'язково заміщені біарильні групи включають: 2-(феніламіно)-N-[4-(2-фенілетиніл)-феніл]ацетамід, 1,4-дифенілбензол, N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]-2-[бензиламіно]-ацетамід, 2-аміно-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]пропанамід, 2-аміно-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]ацетамід, 2-(циклопропіламіно)-N-[4-(2-фенілетиніл)-феніл]-ацетамід, 2-(етиламіно)-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]ацетамід, 2-[(4-метилпропіл)аміно]-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]ацетамід, 5-феніл-2Н-бензо[d]1,3-діоксолон, 2-хлор-1-метокси-4-фенілбензол, 2-[(імідазолілметил)-аміно]-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]ацетамід, 4-феніл-1-феноксибензол, N-(2-аміноетил)-[4-(2-фенілетиніл)феніл]карбоксамід, 2-[(4-фторфеніл)метил]-аміно-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]ацетамід, 2-[(4-метилфеніл)метил]аміно-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]ацетамід, 4-феніл-1-(трифторметил)бензол, 1-бутил-4-фенілбензол, 2-(циклогексиламіно)-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]ацетамід, 2-(етилметиламіно)-N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]ацетамід, 2-(бутиламіно)-N-[4-(2-фенілетиніл)-феніл]ацетамід, N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]-2-(4-піридиламіно)-ацетамід, N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]-2-(хінуклідин-3-іламіно)ацетамід, N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]піролідин-2-ілкарбоксамід, 2-аміно-3-метил-N-[4-(2-фенілетиніл)-феніл]бутанамід, 4-(4-фенілбута-1,3-діїніл)феніламін, 2-(диметиламіно)-N-[4-(4-фенілбута-1,3-діїніл)феніл]ацетамід, 2-(етиламіно)-N-[4-(4-фенілбута-1,3-діїніл)-феніл]ацетамід, 4-етил-1-фенілбензол, 1-[4-(2-фенілетиніл)-феніл]етан-1-он, N-(1-карбамоіл-2-гідроксипропіл)[4-(4-фенілбута-1,3-діїніл)-феніл]-карбоксамід, N-[4-(2-фенілетиніл)феніл]пропанамід, 4-метоксифеніл-фенілкетон, феніл-N-бензамід, (трет-бутоксид)-N-[4-(4-фенілфеніл)-метил]-карбоксамід, 2-(3-

фенілфенокси)етангідроксамова кислота, 3-фенілфенілпропаноат, 1-(4-етоксифеніл)-4-метоксибензол та [4-(2-фенілетиніл)феніл]пірол.

"Гетероариларил" означає біарильну групу, у якій одна з арильних груп є гетероарильною групою. Типові гетероариларильні групи включають, наприклад, 2-фенілпіридин, фенілпірол, 3-(2-фенілетиніл)піридин, фенілпіразол, 5-(2-фенілетиніл)-1,3-дигідропіримідин-2,4-діон, 4-феніл-1,2,3-тіадіазол, 2-(2-фенілетиніл)піразин, 2-фенілтіофен, фенілімідазол, 3-(2-піперазинілфеніл)-фуран, 3-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпірол тощо. Кращі необов'язково заміщені гетероариларильні групи включають: 5-(2-фенілетиніл)піримідин-2-іламін, 1-метокси-4-(2-тієніл)бензол, 1-метокси-3-(2-тієніл)бензол, 5-метил-2-фенілпіридин, 5-метил-3-фенілоксазол, 2-[3-(трифторметил)феніл]фуран, 3-фтор-5-(2-фурил)-2-метокси-1-проп-2-енілбензол, (гідроксидіаміно)(5-феніл(2-тієніл))-метан, 5-[(4-метилпіперазиніл)метил]-2-фенілтіофен, 2-(4-етилфеніл)-тіофен, 4-метилтіо-1-(2-тієніл)бензол, 2-(3-нітрофеніл)тіофен, (трет-бутоксид)-N-[(5-феніл(3-піридил))метил]карбоксамід, гідроксид-N-[(5-феніл(3-піридил))метил]-амід, 2-(фенілметилтіо)піридин та бензілімідазол.

"Гетероарилгетероарил" означає біарильну групу, у якій обидві арильні групи є гетероарильними групами. Типові гетероарилгетероарильні групи включають, наприклад, 3-піридилімідазол, 2-імідазолілпіразин тощо. Кращі необов'язково заміщені гетероарилгетероарильні групи включають: 2-(4-піперазиніл-3-піридил)фуран, діетил-(3-піразин-2-іл(4-піридил))амін та диметил[2-[2-(5-метилпіразин-2-іл)етиніл](4-піридил)]амін.

"Необов'язково заміщений" або "заміщений" означає заміщення водню одним або більшою кількістю одновалентних або двовалентних радикалів. Підходящі заміщуючі групи включають, наприклад, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, іміногрупу, ціаногрупу, галоген, тіогрупу, сульфоніл, тіоамідну групу, амідинову групу, імідинову групу, оксогрупу, оксамідинову групу, метоксамідинову групу, імідинову групу, гуанідинову групу, сульфонамідну групу, карбоксигрупу, форміл, алкіл, заміщений алкіл, галогеналкіл, алкіламіногрупу, галогеналкіламіногрупу, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, алкоксиалкіл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, арилкарбоніл, арилалкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл, гетероарилалкілкарбоніл, алкілтіогрупу, аміноалкіл, ціаноалкіл, арил, бензил, піридил, піразоліл, пірол, тіофен, імідазоліл та

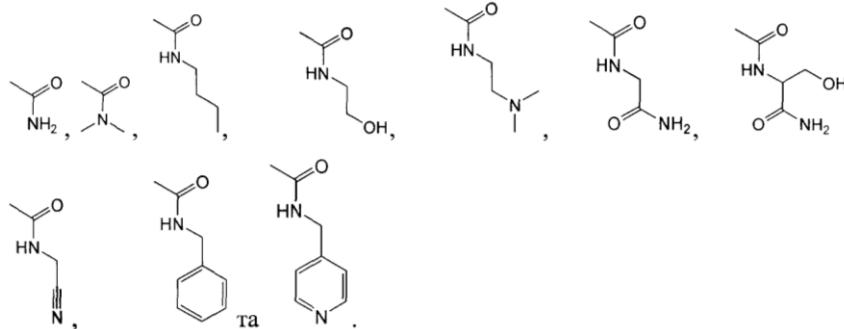
т.п.

Заміщуюча група сама може бути заміщеною. Замісником групи, що заміщує, може бути карбоксигрупа, галоген, нітрогрупа, аміногрупа, ціаногрупа, гідроксигрупа, алкіл, алкоксигрупа, амінокарбоніл, -SR, тіоамідна група, -SO₃H, -SO₂R або циклоалкіл, у яких R звичайно являє собою водень, гідроксигрупу або алкіл.

Якщо заміщений замісник включає групу, що має лінійний ланцюг, то заміщення може відбуватися всередині ланцюга (наприклад, 2-гідроксипропіл, 2-амінобутил та т.п.) або наприкінці ланцюга (наприклад, 2-гідроксиетил, 3-ціанопропіл та т.п.). Заміщені замісники можуть являти собою розгалужене або циклічне угруповання ковалентно зв'язаних атомів вуглецю або гетероатомів, що має лінійний ланцюг.

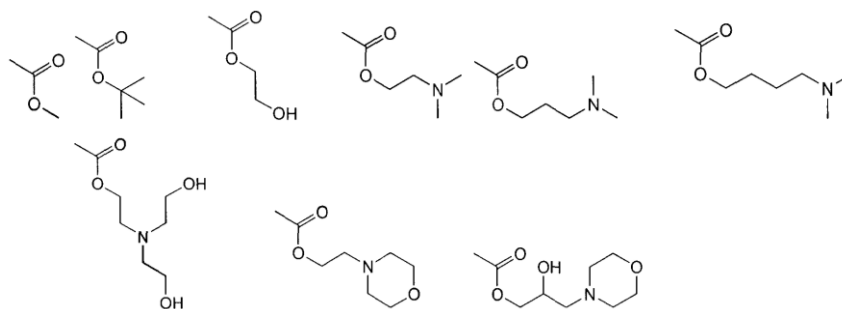
Типові заміщені амінокарбонільні групи включають, наприклад, наведені нижче. Вони можуть бути додатково заміщені гетероциклічними групами та гетероарильними групами, як це повинне бути очевидно фахівцям в області органічної та медичної хімії у зв'язку з розкриттям у даному винаході. Кращі амінокарбонільні групи включають: N-(2-ціанетил)карбоксамід, N-(3-метоксипропіл)карбоксамід, N-

циклопропілкарбоксамід, N-(2-гідроксиізопропіл)карбоксамід, метил-2-карбоніламіно-3-гідроксипропаноат, N-(2-гідроксипропіл)карбоксамід, N-(2-гідроксиізопропіл)карбоксамід, N-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]карбоксамід, N-(2-карбоніламіноетил)ацетамід, N-(2-(2-піридил)етил)карбоксамід, N-(2-піридилметил)карбоксамід, N-(оксолан-2-ілметил)карбоксамід, N-(4-гідроксипіролідін-2-іл)карбоксамід, N-[2-(2-гідроксиетокси)етил]карбоксамід, N-(4-гідроксициклогексил)карбоксамід, N-[2-(2-оксо-4-імідазолініл)етил]карбоксамід, N-(карбоніламінометил)ацетамід, N-(3-піролідінілпропіл)карбоксамід, N-[1-(карбоніламінометил)піролідін-3-іл]ацетамід, N-(2-морфолін-4-ілетил)карбоксамід, N-[3-(2-оксопіролідініл)пропіл]карбоксамід, 4-метил-2-оксопіперазинкарбальдегід, N-(2-гідрокси-3-піролідінілпропіл)карбоксамід, N-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)карбоксамід, N-[2-[(5-ціано-2-піридил)аміно]етил]-карбоксамід, 3-(диметиламіно)піролідінкарбальдегід, N-[(5-метилпіразин-2-іл)метил]карбоксамід, 2,2,2-трифтор-N-(1-формілпіролідін-3-іл)ацетамід,



Типові заміщені алкоксикарбонільні групи включають, наприклад, наведені нижче. Ці алкоксикарбонільні групи можуть бути додатково замі-

щені, як це повинно бути очевидно фахівцям в області органічної та медичної хімії у зв'язку з розкриттям у даному винаході.



Термін "захисена" для гідроксигруп, аміногруп та сульфгідрильних груп означає форми цих функціональних груп, які захищені від небажаних реакцій захисними групами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, такими як зазначені в публікації Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999), які можна вводити або видаляти за наведеними у них методиками. Прикла-

ди захищених гідроксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, силілові прості ефіри, такі як ті, що одержують за реакцією гідроксигрупи з реагентом, таким як, але не обмежуючись тільки ними, трет-бутилдиметилхлорсилан, триметилхлорсилан, триізопропілхлорсилан, триетилхлорсилан; заміщені метилові та етилові прості ефіри, такі як, але не обмежуючись тільки ними метоксиметиловий ефір, метилтіометиловий ефір, бензи-

локсиметиловий ефір, трет-бутоксиметиловий ефір, 2-метоксиетоксиметиловий ефір, тетрагідропіранілові прості ефіри, 1-етоксietiловий ефір, аліловий ефір, бензиловий ефір; складні ефіри, такі як, але не обмежуючись тільки ними, бензоїл-форміат, форміат, ацетат, трихлорацетат та трифторацетат. Приклади захищених аміногруп включають, але не обмежуються тільки ними, аміді, такі як, формахід, ацетахід, трифторацетахід та бензахід; іміди, такі як фталіхід та дитіосукцинід; та ін. Приклади захищених сульфгідрильних груп включають, але не обмежуються тільки ними, прості тіоефіри, такі як S-бензиловий тіоефір та S-4-піколіловий тіоефір; заміщені S-метилпохідні, такі як гемітіо-, дитіо- та амінотіоацетали; та ін.

"Захищена карбоксигрупа" означає карбонільну групу, що етерифікована однією зі звичайно застосовуваних складноєфірних груп, що використовуються для блокування або захисту карбоксигрупи, коли проводять реакції, у яких беруть участь інші функціональні групи сполуки. Крім того, карбоксигрупу для її захисту можна зв'язати із твердою підкладкою та сполука залишається зв'язаною із твердою підкладкою у вигляді карбоксилату, поки вона не буде відщеплена за допомогою методик гідролізу з вивільненням відповідної вільної кислоти. Типові захищені карбоксигрупи включають, наприклад, алкілові ефіри, вторинні аміді тощо.

Деякі сполуки, запропоновані в даному винаході, містять асиметрично заміщені атоми вуглецю. Такі асиметрично заміщені атоми вуглецю можуть привести до сполук, запропонованих у даному винаході, що являють собою суміші стереоізомерів по конкретному асиметрично заміщеному атому вуглецю або окремий стереоізомер. Тому рацемічні суміші, суміші діастереоізомерів, а також окремі діастереоізомери сполук, запропонованих у даному винаході, включені в даний винахід. Терміни "S" та "R" конфігурація при використанні в даному винаході мають значення, визначене в публікації IUPAC 1974 "Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry," Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976. Позначення α та β використовуються для визначення положень циклів у циклічних сполуках. α -Положення в розглянутій площині є положенням, у якому кращий замісник розташований у положенні з меншим номером. Замісники, розташовані із протилежної сторони розглянутої площини, відзначають символом β . Слід зазначити, що ці позначення відрізняються від позначень циклічних стереоізомерів, для яких " α " означає "нижче площини" та являє собою абсолютну конфігурацію. Терміни α - та β -конфігурація при використанні в даному винаході мають значення, визначені в публікації "Chemical Abstracts Index Guide," Appendix IV, paragraph 203, 1987.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі нетоксичної кислоти або солі нетоксичного лужноземельного металу піримідинів, запропонованих у даному винаході. Ці солі можна одержати *in situ* при остаточному виділенні та очищенні піримідинів або шляхом роздільних реакцій основних або кислотних груп з підходящою органічною або неорганічною кислотою або основою відповідно. Типові солі включають, але не обмежуються тільки ними, наступні: ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, етансульфонат, глюкгопептаоат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаоат, гексаоат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат та ундекаоат. Крім того, основні азот-вмісні групи можна кватернізувати такими реагентами, як алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- та бутилхлориди, -броміди та -йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- та діамілсульфати, галогеніди з довгими ланцюгами, такі як децил-, лаурил-, міристил- та стеарилхлориди, -броміди та -йодиди, арилалкілгалогеніди, такі як бензил- та фенетилброміди та ін. У такий спосіб одержують продукти, що розчиняються або диспергуються у воді або маслі.

Приклади кислот, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання з кислотами, включають такі неорганічні кислоти, як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота та фосфорна кислота, та такі органічні кислоти, як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, фумарова кислота, винна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота та п-толуолсульфонова кислота, лимонна кислота, та амінокислоти, такі як аспарагінова кислота та глутамінова кислота.

Солі приєднання з основами можна одержати *in situ* при остаточному виділенні та очищенні піримідинів або шляхом роздільних реакцій кислотних груп карбонових кислот з підходящою основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат фармацевтично прийнятного катіону металу, або з аміаком або з первинним, вторинним або третинним органічним аміном. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються тільки ними, солі, що містять катіони лужних та лужноземельних металів, такі як солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію, алюмінію тощо, а також нетоксичні солі амонію, четвертинного амонію та амінів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними солі амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, триетиламіну, етиламіну тощо. Інші типові органічні аміни, що застосовуються для одержання солей приєднання з основами, включають діетиламін, етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперазин, піридин, піколін, триетаноламін та т.п. й основні амінокислоти, такі як аргінін, лізін та орнітин.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятний складний ефір" означає складні ефіри, які гідролізуються *in vivo*, та включають такі, які легко руйнуються в організмі

людини з вивільненням вихідної сполуки або її солі. Підходящі складноєфірні групи включають, наприклад, утворені з фармацевтично прийнятних аліфатичних карбонових кислот, переважно - алканкарбонових, алкенкарбонових, циклоалканкарбонових та алкандикарбонових, у яких кожен алкільний або алкенільний фрагмент переважно містить не більше 6 атомів вуглецю. Типові приклади кращих складних ефірів включають, але не обмежуються тільки ними, формиати, ацетати, пропіонати, бутирати, акрилати та етилсукцинати.

Термін "фармацевтично прийнятні проліки" при використанні в даному винаході означає такі проліки сполук, запропонованих у даному винаході, які з медичної точки зору застосовні для взаємодії із тканинами людини та нижчих тварин без прояву небажаної токсичності, подразнення, алергійної реакції тощо, що характеризуються розумним співвідношенням користь/ризик та ефективні для застосування за призначенням, а також, коли це можливо, цвіттеріонні форми сполук, запропонованих у даному винаході. Термін "проліки" означає сполуки, які швидко піддаються перетворенню *in vivo* та утворюють вихідні сполуки зазначеної вище формули, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Докладне обговорення наведене в публікаціях Higuchi, T., та V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series 14, та "Bioreversible Carriers in Drug Design," in Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987, які включені в даний винахід як посилання.

"Лікування" у контексті даного винаходу означає ослаблення симптомів, пов'язаних з порушенням або захворюванням, або зупинку подальшого розвитку або погіршення цих симптомів, або попередження або профілактику захворювання або порушення. Наприклад, при лікуванні пацієнтів, яким необхідний інгібітор РІЗК, успішне лікування може включати зменшення проліферації капілярів, що живлять пухлину або уражену тканину, ослаблення симптомів, пов'язаних з ростом раку або пухлини, проліферацією капілярів або ураженої тканини, зупинку проліферації капілярів або зупинку прогресування захворювання, такого як рак, або росту ракових клітин. Лікування також може включати введення фармацевтичних композицій, запропонованих у даному винаході, у сполученні з іншими методиками лікування. Наприклад, сполуки та фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, можна вводити до, під час або після хірургічного втручання та/або променевої терапії. Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна вводити разом з іншими протирakovими лікарськими засобами, включаючи ті, що застосовуються при антисмисловій та генній терапії.

При використанні в даному винаході "обмеження" та "лікування" замінюють терміни "обмежувати" та "лікувати" та при використанні в даному винаході вони включають попереджувальне (наприклад, профілактичне) та паліативне лікування або проведення попереджувального або паліативного лікування.

Термін "порушення, опосередковане РІЗК"

означає порушення, яке можна ефективно лікувати шляхом інгібування РІЗК.

Термін "клітинні проліферативні захворювання" означає захворювання, що включають, наприклад, рак, пухлину, гіперплазію, рестеноз, гіпертрофію серця, імунне порушення та запалення.

Термін "рак" означає ракові захворювання, які можна ефективно лікувати шляхом інгібування РІЗК, включаючи, наприклад, ракові захворювання легенів та бронхів, передміхурової залози, молочної залози, підшлункової залози, ободової та прямої кишки, щитовидної залози, печінки та внутрішньопечіночних жовчних проток, гепатоцелюлярні захворювання, шлунку, гліому/гліобластоми, ракові захворювання ендометрію, меланому, ракові захворювання нирок та ниркових лоханок, сечового міхура, тіла матки, шийки матки, яєчників, множинну мієлому, ракові захворювання стравоходу, гострий мієлолейкоз, хронічний мієлолейкоз, лімфолейкоз, мієлолейкоз, ракові захворювання головного мозку, порожнини рота та глотки, гортані, тонкого кишечника, неходжкінську лімфому, меланому та ворсинчасту аденому ободової кишки.

Інгібітори РІЗК, запропоновані в даному винаході, описані в даному винаході, можна вводити у вигляді солей приєднання з кислотами. Ці солі звичайно одержують за реакцією сполуки, якщо вона є основою, з підходящою кислотою, такою як описана вище. Солі швидко одержують із високими виходами при помірних температурах та часто їх одержують просто виділенням сполуки з підходящою кислотою промивного розчину на заключній стадії синтезу. Солеутворюючу кислоту розчиняють у підходящому органічному розчиннику або суміші води та органічного розчинника, такого як алканол, кетон або складний ефір. З іншого боку, якщо сполуку, запропоновану в даному винаході, необхідно одержати у вигляді вільної основи, то її виділяють на заключній стадії з лужного промивного розчину відповідно до звичайної практики. Кращою методикою одержання гідрохлоридів є розчинення вільної основи в підходящому розчиннику та ретельному сушінні розчину, наприклад, над молекулярними ситами, з наступним пропусканням газоподібного хлориду водню. Також слід розуміти, що можна вводити аморфні форми інгібіторів РІЗК.

Даний винахід також відноситься до ізотопно-мічених інгібіторів РІЗК, які за структурою ідентичні розкритим вище, але в яких один або більша кількість атомів замінені на атом, що має атомну масу або атомний номер, відмінний від того, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можна вводити в сполуку, запропоновані в даному винаході, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F та ^{36}Cl відповідно. Сполуки, запропоновані в даному винаході, їх проліки та фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук та зазначених проліків, які містять зазначені вище ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, входять в обсяг даного винаходу. Деякі ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, наприклад, такі, у які введені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , застосовні в лікарських засобах та/або при аналізах розподілу

в тканинах. Тритованні, тобто ті, що містять ізотоп ^3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , є особливо кращими, оскільки їх легко приготувати та виявити. Крім того, заміщення більше важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечити деякі терапевтичні переваги, обумовлені їх більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення або можливістю використання менших доз та тому при деяких умовах вони можуть бути кращими. Ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, та їх проліки звичайно можна одержати за відомими або стандартними методиками та шляхом заміни реагенту, що не містить ізотопу, на легко доступний ізотопно-мічений реагент.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для пригнічення росту ракових клітин *in vitro* або *in vivo*. Сполуки можна використовувати окремо або в композиціях разом з фармацевтично прийнятним носієм або інертним наповнювачем. Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, включають терапевтично ефективну кількість інгібітору фосфатидилінозит 3-кінази, описаного в даному винаході, що одержують разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв. При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятний носій" означає нетоксичний, інертний твердий, напіврідкий або рідкий носій, розріджувач, капсулюючу речовину або допоміжну речовину будь-якого типу, що використовується для одержання композиції. Деякими прикладами речовин, які можуть виступати в якості фармацевтично прийнятних носіїв, є цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; целюлоза та її похідні, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлоза та ацетилцелюлоза; порошкоподібна трагакантова камедь; солод; желатин; тальк; інертні наповнювачі, такі як масло какао та віск, для одержання супозиторій; масла, такі як арахісове масло, бавовняне масло, сафлорове масло, кунжутне масло, маслинове масло, кукурудзяне масло та соєве масло; гліколі, такі як пропіленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат та етиллаурат; агар-агар; буферні агенти, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт та фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні речовини, що змащують, такі як лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також зафарбовуючі агенти, агенти, що забезпечують відділення від прес-форм, агенти для нанесення покриттів, підсолоджувачі, смакові добавки та віддушки, консерванти та антиоксиданти, які також можуть міститися в композиції відповідно до рішення укладача композиції. Інші підходящі фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі описані в публікації "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey, 1991, що включена в даний винахід як посилання.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити людям та іншим тваринам перорально, парентерально, сублінгвально, за допомо-

гою аерозоллю або інгаляції спрею, ректально, інтрацистернально, вагінально, внутрічеревино, трансбукально або місцево у вигляді разових доз композицій, що при необхідності містять звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини та розчинники. Місцеве введення також може включати застосування засобів кризьшкірного введення, таких як кризьшкірні пластири або пристрої для іонофорезу. Термін "парентерально" при використанні в даному винаході включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньові, надчеревні ін'єкції та вливання, як відомо.

Технології готування композицій добре відомі в даній галузі техніки описані, наприклад, у публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995). Фармацевтичні композиції, запропоновані для застосування в даному винаході, можуть являти собою стерильні апірогенні рідкі розчини або суспензії, капсули з покриттям, супозиторії, ліофілізовані порошки, кризьшкірні пластири та інші форми, відомі в даній області техніки.

Препарати для ін'єкції, наприклад, стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкції можна приготувати з використанням відомих у даній області техніки підходящих диспергуючих або змочувальних агентів та суспендуючих агентів. Стерильний препарат для ін'єкції також може являти собою стерильний розчин, суспензію або емульсію для ін'єкції в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-пропандіолі або 1,3-бутандіолі. У число прийнятних носіїв та розріджувачів, які можна використовувати, входять вода, розчин Рінгера, що відповідає ФСША (Фармакопея США) та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендує середовища звичайно використовують стерильні нелеткі масла. Для цієї мети можна використовувати будь-яке рідке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для одержання засобів для ін'єкції використовують жирні кислоти, такі як олеїнову кислоту. Композиції для ін'єкції можна стерилізувати, наприклад, фільтруванням через затримуючий бактерії фільтр або шляхом введення засобів, що стерилізують, та одержати стерильні тверді композиції, які перед використанням можна розчинити або диспергувати у стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкції.

Для продовження впливу лікарського засобу часто бажано уповільнити всмоктування лікарського засобу, введеного за допомогою підшкірної або внутрішньовеної ін'єкції. Це можна виконати шляхом використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини, погано розчинної у воді. У цьому випадку швидкість всмоктування лікарського засобу залежить від швидкості його розчинення, що, у свою чергу, може залежати від розміру кристалів та кристалічної форми, що використовується. Альтернативно, уповільнити усмоктування введеного парентерально лікарського засобу можна шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному носії. Форми-депо, що вводять шляхом ін'єкції, одержують шляхом формування мікрокапсулюючих матриць лікарського

засобу в полімерах, що біологічно розкладаються, таких як полілактид-полігліколід. Шляхом підбору відношення кількості лікарського засобу до кількості матриці та конкретного використовуваного полімеру можна регулювати швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади інших полімерів, що біологічно розкладаються, включають полі(ортоєфіри) та полі(ангідриди). Композиції-депо, що вводять шляхом ін'єкції, також можна приготувати шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемulsії, які сумісні із тканинами організму.

Композиції для ректального або вагінального введення переважно являють собою супозиторії, які можна приготувати шляхом змішування сполук, запропонованих у даному винаході, з підходящими не маючими подразнюючого впливу інертними наповнювачами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторій, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла і тому плавляться в прямій кишці або порожнині піхви та вивільнюють активну сполуку.

Тверді дозовані форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. У таких твердих дозованих формах, активну сполуку змішують щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат та/або а) наповнювачами або засобами, що збільшують об'єм, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота, б) сполучними засобами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та камедь акації, с) вологоутримувачами речовинами, такими як гліцерин, d) агентами, що забезпечують розпадаємість, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати та карбонат натрію, e) агентами, що сповільнюють розчинення, такими як парафін, f) прискорювачами всмоктування, такими як четвертинні амонієві сполуки, g) змочувальними агентами, такими як, наприклад, пропанол та моностеарат гліколю, h) вбираючими засобами, такими як каолін та бентонітова глина та і) змазуючими речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколи, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У випадку капсул, таблеток та пігулок дозована форма також може включати буферні агенти.

Тверді композиції аналогічного типу також можна використати як наповнювачі в заповнених капсулах з м'якого або твердого желатину із застосуванням таких інертних наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколи, що мають велику молекулярну масу, тощо.

Тверді дозовані форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок та гранул можна виготовити з покриттями або оболонками, такими як ентросолубільні покриття та інші покриття, добре відомі в технології готування фармацевтичних засобів. Вони необов'язково можуть містити агенти, що надають непрозорість, а також можуть мати такий

склад, щоб активний інгредієнт (інгредієнти) вивільнявся тільки або переважно на певній ділянці кишечника, необов'язково в уповільненому режимі. Приклади речовин, які можна використовувати для таких цілей, включають полімерні речовини та віск.

Активні сполуки також можна використовувати в мікрокапсульованому вигляді з одним або більшою кількістю інертних наповнювачів, зазначених вище. Тверді дозовані форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок та гранул можна виготовити з покриттями або оболонками, такими як ентросолубільні покриття, покриття, що регулюють вивільнення, та інші покриття, добре відомі в технології готування фармацевтичних засобів. У таких твердих дозованих формах активну сполуку можна змішати щонайменше з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі дозовані форми можуть включати, що є звичайною практикою, додаткові речовини, що не є інертними розріджувачами, наприклад, змазуючі речовини для таблеток та інші засоби, що використовуються в таблетках, такі як стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток та пігулок дозовані форми також можуть включати буферні агенти. Вони необов'язково можуть містити агенти, що надають непрозорість, а також можуть мати такий склад, щоб активний інгредієнт (інгредієнти) вивільнявся тільки або переважно на певній ділянці кишечника, необов'язково в уповільненому режимі. Приклади речовин, які можна використовувати для таких цілей, включають полімерні речовини та віск.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук рідкі дозовані форми можуть містити інертні розріджувачі, що звичайно використовуються в даній області техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солубілізуючі агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, EtOAc, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла (зокрема, бавовняне, арахісове, кукурудзяне, із зародків, маслинове, касторове, кунжутне масла), гліцерин, тетрагідрофурулосовий спирт, поліетиленгліколи, та складні ефіри сорбіту та жирних кислот та їх суміші. Крім інертних розріджувачів композиції для перорального введення також можуть містити допоміжні речовини, такі як змочувальні агенти, емульгуючі та суспендуєчі агенти, підсолоджувачі, смакові добавки та віддушки.

Дозовані форми для місцевого або кризьшкірного введення сполук, запропонованих у даному винаході, включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, форми для інгаляції та пластири. Активний компонент у стерильних умовах змішують із фармацевтично прийнятним носієм та будь-якими консервантами або буферними речовинами, які можуть знадобитися. Oftальмологічні композиції, очні краплі й т.п. також входять в обсяг даного винаходу.

Мазі, пасти, креми та гелі на додаток до акти-

вної сполуки, запропонованої в даному винаході, можуть містити інертні наповнювачі, такі як тваринні та рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакантову камедь, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк та оксид цинку або їх суміші.

Композиції, запропоновані в даному винаході, також можна приготувати для введення у вигляді рідкого аерозолі або сухого порошку для вдихання. Рідкі аерозольні композиції можна подрібнювати до часток такого розміру, щоб вони могли потрапити в кінцеві та дихальні бронхіоли.

Аерозольні композиції, запропоновані в даному винаході, можна вводити за допомогою пристроїв, що формують аерозолі, таких як струминний пристрій, коливальна пориста пластинка або ультразвуковий пристрій, що розпорошує, переважно вибрані із числа здатних формувати частки аерозолі, що мають середній діаметр, що в основному знаходиться в діапазоні від 1 до 5 мкм. Крім того, переважно, щоб композиція мала збалансовану осмоляльність, іонну силу та концентрацію хлориду та найменший об'єм, з якого в інфіковане місце можна ввести ефективну дозу сполук, запропонованих у даному винаході. Крім того, переважно, щоб аерозольна композиція не впливала на функціонування дихальних шляхів та не приводила до небажаних побічних ефектів.

Формуючі аерозолі пристрої, придатні для введення аерозольних композицій, запропонованих у даному винаході, включають, наприклад, струминну, утримуючу коливну пористу пластинку, або ультразвуковий пристрій, що розпорошує, та інгалятори для сухих порошоків з електроживленням, які здатні розпорошувати композиції, запропоновані в даному винаході, з утворенням часток аерозолі, що мають розмір, що в основному знаходиться в діапазоні 1-5 мкм. У даній заявці вираз "в основному" означає, що не менш 70%, але переважно - більше 90% всіх часток, що утворилися, аерозолі мають розмір, що знаходиться в діапазоні 1-5 мкм. Струминний пристрій, що розпорошує, діє за рахунок тиску повітря, що розділяє рідкий розчин на крапельки аерозолі. Пристрої, що розпорошують, утримуючі коливну пористу пластинку, діють за рахунок звукової хвилі, утвореною коливною пористою пластинкою, що екструдуює крапельки розчиннику через пористу пластинку. Ультразвуковий пристрій, що розпорошує, діє за допомогою п'єзоелектричного кристалу, що за допомогою зсувного зусилля розділяє рідину на крапельки аерозолі. Є різні підходящі пристрої, включаючи, наприклад, пристрої, що розпорошують, що містять коливну пористу пластинку, AERONEB та AERODOSE (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California), розпорошуючі пристрої SIDESTREAM (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), струминні пристрої, що розпорошують, PARI LC та PARI LC STAR (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia) та ультразвукові пристрої, що розпорошують, AEROSONIC (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) Gmb, Heiden, Germany) та ULTRAIRE (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).

Сполуки, запропоновані в даному винаході,

також можна приготувати для використання у вигляді порошоків та спреїв місцевої дії, які на додаток до сполук, запропонованих у даному винаході, можуть містити інертні наповнювачі, такі як лактозу, тальк, кремнієву кислоту, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та порошкоподібний поліамід або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторуглеці.

Крізьшкірні пластири мають ту додаткову перевагу, що забезпечує регульоване введення сполуки в організм. Такі дозовані форми можна приготувати шляхом розчинення або диспергування сполуки в підходящому середовищі. Для збільшення потоку сполуки через шкіру також можна використовувати засоби, що поліпшують усмоктування. Швидкість можна регулювати шляхом використання регулюючої швидкості мембрани або шляхом диспергування сполуки в полімерній матриці або гелі. Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна вводити у вигляді ліпосом. Як відомо в даній області техніки, ліпосоми звичайно одержують із фосфоліпідів або інших ліпідів. Ліпосоми формуються моно- або багатошаровими гідратованими рідкими кристалами, які дисперговані у водному середовищі. Можна використовувати будь-який ліпід, що є нетоксичним фізіологічно прийнятним та піддається метаболізму, здатний утворювати ліпосоми. Композиції, запропоновані в даному винаході, на додаток до сполуки, запропонованої в даному винаході, можуть містити стабілізатори, консерванти, інертні наповнювачі тощо. Кращими ліпідами є фосфоліпіди та фосфатидилхлориди (лецитини), натуральні та синтетичні. Методи готування ліпосом відомі в даній області техніки. Див., наприклад, публікацію Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology," Volume XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33 et seq.

Ефективні кількості сполук, запропонованих у даному винаході, звичайно являють собою будь-які кількості достатні для інгібування активності PI3K, що виявляється за допомогою кожної з методик дослідження, описаних у даному винаході, за допомогою інших методик дослідження активності PI3K, відомих фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки, або що виявляється за пригніченням або ослабленням симптомів раку. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднати з носіями з одержанням разової дозованої форми, буде змінюватися залежно від реципієнта, що піддається лікуванню, та конкретного шляху введення. Однак слід розуміти, що точна доза для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від безлічі факторів, включаючи активність конкретної сполуки, що використовується, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу введення, шляху введення, швидкості виведення, комбінації лікарських засобів та важкості конкретного захворювання, що піддається лікуванню. У кожному випадку терапевтично ефективну кількість можна легко визначити за допомогою стандартних досліджень та на підставі своєї професійної підготовки рішення приймає лікар.

У способах лікування, запропонованих у да-

ному винаході, ріст пухлини послаблюється або попереджається в пацієнта, такого як людина або нижчий ссавець, шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки, запропонованої в даному винаході, у таких кількостях та протягом такого часу, які необхідні для одержання необхідного результату. "Терапевтично ефективна кількість" сполуки, запропонованої в даному винаході означає кількість сполуки, достатню для боротьби з ростом пухлини при розумному співвідношенні користь/ризик, що відноситься до будь-якого медикаментозного лікування. Однак слід розуміти, що повну добову дозу сполук та композицій, запропонованих у даному винаході, буде визначати лікар на підставі ретельного медичного аналізу. Конкретна терапевтично ефективна доза для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від безлічі факторів, включаючи порушення, що піддається лікуванню, та важкість порушення, активність конкретної сполуки, що використовується, конкретну композицію, що використовується, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать та дієту пацієнта, час введення, шлях введення та швидкість виведення конкретної сполуки, що використовується, тривалість лікування, лікарські засоби, що використовуються в комбінації або разом з конкретною сполукою, що використовується, та аналогічні фактори, добре відомі в медицині.

Для завдань даного винаходу терапевтично ефективна доза звичайно являє собою повну добову дозу, що вводять реципієнтові у вигляді однієї або розділених доз у кількостях, які можуть становити, наприклад, від 0,001 до 1000 мг/(кг маси тіла) на добу та більш переважно - від 1,0 до 30 мг/(кг маси тіла) на добу. Разова доза композиції може становити частки таких кількостей, так щоб у сумі вони утворювали добову дозу. Звичайно режими лікування, запропоновані в даному винаході, включають введення пацієнтові, що потребує такого лікування, від приблизно 10 до приблизно 2000 мг на добу сполуки (сполук), запропонованої в даному винаході, у вигляді однієї або декількох доз.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору, що включає одну або більшу кількість сполук, запропонованих у даному винаході. Типові набори включають інгібітор PI3K, запропонований у даному винаході (наприклад, сполука формул (I)-(III)) та листок-вкладиш або інше маркування, що містить вказівки по лікуванню клітинного проліферативного захворювання шляхом введення інгібуючої PI3K кількості сполуки.

Термін "набір" при використанні в даному винаході означає контейнер для розміщення фармацевтичних композицій та також може включати розділені контейнери, такі як розділений флакон або розділений пакет з фольги. Контейнер може мати будь-яку звичайну форму, що відома в даній галузі техніки, та може бути виготовлений з будь-якого фармацевтично прийняттого матеріалу, наприклад, з паперу, або являти собою картонну коробку, скляний або пластмасовий флакон або банку, пакет, що повторно закривається (наприклад, для розміщення таблеток, що укладають в інший контейнер) або блістерне упакування, що

містить окремі дозовані форми, "що видавлюються" у відповідності з режимом лікування. Те, який контейнер застосовують, залежить від конкретної дозованої форми, що використовується, наприклад, стандартну картонну коробку звичайно не використовують для рідкої суспензії. Для продажу однієї дозованої форми можна використовувати більше одного контейнера в одному упакуванні. Наприклад, таблетки можуть знаходитися у флаконі, що сам поміщений у коробку.

Прикладом такого набору є так звана блістерне упакування. Блістерні упакування добре відомі в області упакувань та широко використовуються для упакування разових фармацевтичних дозованих форм (таблеток, капсул, тощо). Блістерні упакування звичайно являють собою аркуш відносно твердого матеріалу, покритого фольгою, що переважно складається із прозорої пластмаси. Під час виготовлення упакування в пластмасовій фользі формують поглиблення. Розмір та форма поглиблень відповідають розміру та формі окремих таблеток або капсул, що упаковують, або вони можуть мати розміри та форму, що дозволяє помістити в них кілька таблеток та/або капсул, що упаковують. Потім таблетки або капсули поміщають у поглиблення та аркуш відносно твердого матеріалу прикріплюють до пластмасової фольги з боку, протилежного напрямку, у якому формують поглиблення. У результаті таблетки або капсули окремо або по кілька штук, залежно від того, що необхідно, герметизовані в поглибленнях між пластмасовою фольгою та аркушем. Краще, щоб міцність аркуша була такою, щоб таблетки або капсули можна було витягти із блістерного упакування, натискаючи пальцями на поглиблення, таким чином, щоб у аркуші на місці поглиблення утворювався отвір. Таблетку або капсулу можна витягти через цей отвір.

Може бути бажаним надання письмової пам'ятки, що містить інформацію та/або інструкції для лікаря, фармацевта або іншого медичного працівника, або суб'єкта, наприклад, у вигляді номерів, розташованих поруч із таблеткою або капсулою, та номери відповідають дням, у які слід приймати відзначені в такий спосіб таблетки або капсули, або у вигляді картки, що містить інформацію такого ж типу. Іншим прикладом такої пам'ятки є календар, надрукований на картці, наприклад, такий "Перший тиждень, понеділок, вівторок", "Другий тиждень, понеділок, вівторок,..." Очевидні інші варіанти пам'ятки. "Добовою дозою" може бути одна таблетка або капсула або кілька таблеток або капсул, які слід приймати протягом доби. Якщо набір містить окремі композиції, то добова доза однієї або більшої кількості композицій набору може включати одну таблетку або капсулу, а добова доза іншої однієї або більшої кількості композицій набору може включати кілька таблеток або капсул.

В іншому кращому варіанті здійснення набору він являє собою роздавальний пристрій, призначений для видачі добових доз по одній в порядку їх застосування. Переважно, щоб роздавальний пристрій містив пам'ятку, щоб полегшити дотримання режиму. Прикладом такої пам'ятки є механічний лічильник, що показує кількість виданих

добових доз. Іншим прикладом такої пам'ятки є працююча від батарейки пам'ять на мікросхемі, з'єднана з рідкокристалічним дисплеєм або із пристроєм, що видає звуковий сигнал, що нагадує, що, наприклад, виводить дату прийому останньої дози та/або нагадує про те, коли необхідно прийняти наступну дозу.

Набори, запропоновані в даному винаході, на додаток до інгібітору P13K можуть містити одну або більшу кількість додаткових фармацевтично активних сполук. Переважно, якщо додатковою сполукою є інший інгібітор P13K або інша сполука, застосовна для лікування раку, ангіогенезу або боротьби з ростом пухлини. Додаткові сполуки можна вводити в тій же дозованій формі, що й інгібітор P13K, або в різних дозованих формах. Аналогічним чином, додаткові сполуки можна вводити в той же час, що і інгібітор P13K, або в різні моменти часу.

Даний винахід буде краще зрозуміло за допомогою представлених нижче прикладів, які наведені для ілюстрації, а не для обмеження даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

У наведених нижче прикладах сполуки, запропоновані в даному винаході, синтезували за методиками, описаними у даному винаході, або за іншими методиками, які відомі в даній області техніки.

Сполуки та/або проміжні продукти характеризували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хроматографічної системи Waters Millenium з модулем розділення 2695 Separation Module (Milford, MA). Для аналізу використовували колонки Alltima C-18 зі оберненою фазою, 4,6×50 мм, швидкість потоку 2,5 мл/хвил., що випускаються фірмою Alltech (Deerfield, IL). Використовували елювання в градієнтному режимі, звичайно починаючи від суміші 5% ацетонітрилу/95% вода та закінчуючи 100% ацетонітрилом, із тривалістю режиму, що становить 40 хвил. Всі розчинники містять 0,1% трифтороцтової кислоти (ТФК). Сполуки детектували за поглинанням в ультрафіолетовій (УФ) області спектру при довжині хвилі 220 або 254 нм. Використовували розчинники для ВЕРХ, що випускаються фірмами Burdick and Jackson (Muskegan, MI) або Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). У деяких випадках чистоту визначали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) з використанням скляних або пластмасових пластин, покритих силікагелем, таких як, наприклад, гнучкі пластини Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Дані ТШХ легко одержували шляхом візуального детектування при ультрафіолетовому освітленні або шляхом використання добре відомої методики забарвлення парами йоду або різних інших методик забарвлення.

Мас-спектрометричні дослідження проводили на одному із двох приладів для РХ/МС: Waters System (Alliance HT HPLC й Micromass ZQ мас-спектрометр; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; система розчинників: 5-95% (або 35-95%, або 65-95% або 95-95%) ацетонітрил у воді з додаванням 0,05% ТФК; швидкість потоку 0,8 мл/хвил.; діапа-

зон молекулярних мас 200-1500; різниця потенціалів на конусі 20 В; температура колонки 40 °С), або Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; система розчинників: 1-95% ацетонітрил у воді з додаванням 0,05% ТФК; швидкість потоку 0,8 мл/хвил.; діапазон молекулярних мас 150-850; різниця потенціалів на конусі 50 В; температура колонки 30 °С). Наведені маси відносяться до протонуваних вихідних іонів.

Дослідження за допомогою РХ/МС проводили на приладі Hewlett Packard (HP6890 Series газовий хроматограф із селективним по масі детектором 5973; об'єм, що інжектують: 1 мкл; початкова температура колонки: 50 °С; кінцева температура колонки: 250 °С; час лінійного зростання: 20 хвил.; швидкість потоку газу: 1 мл/хвил.; колонка: 5% фенілметилсилоксан, Model No. HP 190915-443, розміри: 30,0 м × 25 м × 0,25 мм).

Дослідження за допомогою ядерного магнітного резонансу (ЯМР) проводили для деяких сполук на приладі Varian 300 МГц NMR (Palo Alto, CA). Як стандарт використовували триметилсилан або відомий хімічний зсув розчинника. Деякі зразки сполук досліджували при підвищених температурах (наприклад, 75 °С), щоб підвищити розчинність зразку.

Чистоту деяких сполук, запропонованих у даному винаході, досліджували за допомогою елементного аналізу (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Температури плавлення визначали на приладі Laboratory Devices Mel-Temp apparatus (Holliston, MA).

Препаративні розділення проводили за допомогою хроматографічної системи Flash 40 та KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) або за допомогою колоночної флеш-хроматографії з використанням силікагелю (230-400 меш) як насадки, або за допомогою ВЕРХ із використанням Waters 2767 Sample Manager, C-18 колонки зі оберненою фазою, 30 × 50 мм, швидкість потоку 75 мл/хвил. Типовими розчинниками, використаними для системи Flash 40 Biotage та колоночної флеш-хроматографії, були дихлорметан, метанол, етилацетат, гексан, ацетон, водний розчин аміаку (або гідроксид амонію) та триетиламін. Типовими розчинниками, використаними для ВЕРХ зі оберненою фазою були ацетонітрил у різних концентраціях та вода з додаванням 0,1% трифтороцтової кислоти.

Слід розуміти, що органічні сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть мати таутомерію. Оскільки хімічні структури в даній заявці можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм, слід розуміти, що даний винахід включає будь-яку таутомерну форму зображеної структури.

Слід розуміти, що даний винахід не обмежується варіантами здійснення, представленими в даному винаході для ілюстрації, а включає всі його форми, що відповідають обсягу наведеного вище опису.

Абревіатури

ACN	Ацетонітрил
БІНАФ	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
ДІЕА	діізопропілетиламін
ДМЕ	1,2-диметоксиетан
ДМФ	N,N-диметилформамід
ДФФФ	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
МХПБ	мета-хлорпероксибензойна кислота
NBS	N-бромсукцинімід
NMP	N-метил-2-піролідон
КТ	кімнатна температура
ТГФ	тетрагідрофуран

Загальні методики синтезу інгібіторів РІЗК

Наведено методики одержання сполук формули I та/або II. Ці методики включають: реакцію 4-галоген-2-морфолінопіримідину із заміщеною піридинільною або піримідинільною групою, що містить реакційноздатний складноефірний бороновий замісник, у присутності паладієвого каталізатора. В одному варіанті здійснення заміщена піридинільна або піримідинільна група, що містить реакційноздатний складноефірний бороновий замісник, містить групу $-NH_2$ у пара-положенні до складноефірної боронової групи. В іншому варіанті здійснення заміщена піридинільна або піримідинільна група, що містить реакційноздатний складноефірний бороновий замісник, містить групу $-NH_2$ у пара-положенні до складноефірної боронової групи та інший замісник, що не є воднем, в орто-положенні до складноефірної боронової групи. У деяких варіантах здійснення замісник, що не є воднем, являє собою $-CF_3$, $-CN$, $-NH_2$, галоген або заміщений або незаміщений C_1 - C_3 алкіл.

В іншому варіанті здійснення 4-галоген-2-морфолінопіримідинова група являє собою 4-галоген-6-гетероцикліл-2-морфолінопіримідинову групу. В іншому варіанті здійснення 4-галоген-2-морфолінопіримідинова група являє собою 4-галоген-6-гетероциклілокси-2-морфолінопіримідинову групу. В іншому варіанті здійснення 4-галоген-2-морфолінопіримідинова група являє собою 4-галоген-6-гетероариламіно-2-морфолінопіримідинову групу. В іншому варіанті здійснення 4-галоген-2-морфолінопіримідинова група являє собою 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідин.

В іншому варіанті здійснення піридинільбороновий складний ефір являє собою 4-(трифторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін. В іншому варіанті здійснення паладієвим каталізатором є адукт

$Pd(dppf)Cl_2$ з дихлорметаном.

В іншому варіанті здійснення 4-галоген-6-гетероцикліл-2-морфолінопіримідинову групу одержують за реакцією гетероциклільної групи з 4,6-дигалоген-2-морфолінопіримідиною групою. В іншому варіанті здійснення 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідинову групу одержують за реакцією 4,6-дихлор-2-морфолінопіримідину з морфоліном. В іншому варіанті здійснення 4,6-дихлор-2-морфолінопіримідинову групу одержують за реакцією 2-морфолінопіримідин-4,6-діолу з $POCl_3$. В іншому варіанті здійснення 2-морфолінопіримідин-4,6-діол одержують за реакцією морфолін-4-карбоксамідину з діетилмалонатом у присутності основи, такої як етоксид натрію.

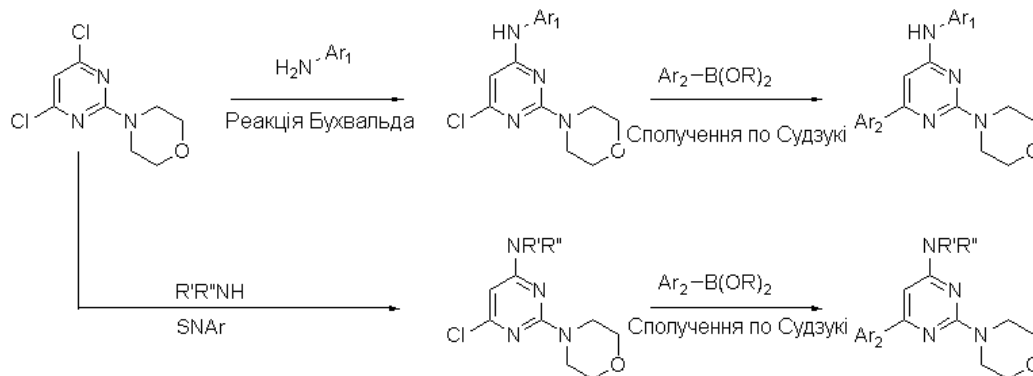
В іншому варіанті здійснення заміщену піридинільну або піримідинільну групу, що містить реакційноздатний складноефірний бороновий замісник одержують за реакцією заміщеної піридинільної або піримідинільної групи, що містить бромідний замісник, з дибороновим складним ефіром, таким як 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан. В іншому варіанті здійснення заміщену піридинільну або піримідинільну групу, що містить бромідний замісник, одержують за реакцією заміщеної піридинільної або піримідинільної групи з N-бромсукцинімідом (NBS).

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідину, що включає реакцію морфоліну з 2,4,6-трихлорпіримідином у підходящому розчиннику. У більш кращому варіанті здійснення розчинником є полярний апротонний розчинник. Ще більш переважно, якщо розчинником є ТГФ. В іншому більш кращому варіанті здійснення 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідин додають протягом не менш 10 хвил. або не менш 20 хвил., або 30 хвил. до розчину, що містить морфолін. Альтернативно, морфолін додають до розчину, що містить 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідин. Ще більш переважно, якщо розчин охолоджують до температури нижче 20° , або нижче 10° , або нижче 5° , або нижче 0° . Більш переважно, якщо під час або після додавання 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідину розчину дають нагрітись до температури вище 20° , або вище 25° , або вище 30° . В іншому варіанті здійснення після об'єднання морфоліну та 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідину реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину. Більш переважно, якщо не менш, ніж через 10 год., або не менш, ніж через 20 год., або не менш, ніж через 30 год., або не менш, ніж через 40 год., або не менш, ніж через 50 год., або приблизно через 64 год. після об'єднання морфоліну та 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідину реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину. Більш переважно, якщо після зупинки реакції розчин очищають за допомогою колонкової хроматографії. Ще більш переважно, якщо колонка містить силікагель. В іншому варіанті здійснення 4-хлор-2,6-диморфолінопіримідин вводять у реакцію з 2-амінопіридинильним або 2-амінопіримідинильним фрагментом та одержують сполуку формули III.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, що

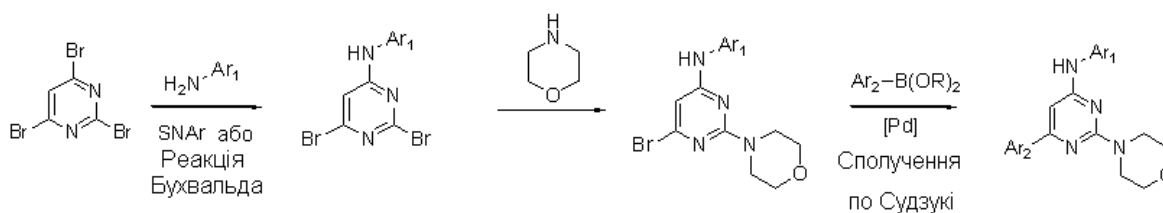
містять піримідинове ядро, такі як сполука формули I, можна одержати за допомогою цілого ряду методик, відомих фахівцям в даній галузі техніки. В одній методиці аміни, що містять підходящі функціональні групи, можна ввести в реакцію сполучення з 4,6-дихлор-2-морфолінопіримідиним за реакціями нуклеофільного ароматичного заміщення або за реакцією крос-сполучення Бухвальда-

Хартвіра (Hartwig et al., Tetrahedron Letters 36, (1995) 3609), та Ar являє собою арильні або гетероарильні фрагменти. Потім для одержання кінцевого продукту можна провести сполучення по Судзукі (Suzuki et al., Chem. Commun. (1979) 866) за відомих умов, наприклад, шляхом обробки боронових ефірів, що містять функціональні групи, за наступними схемами:



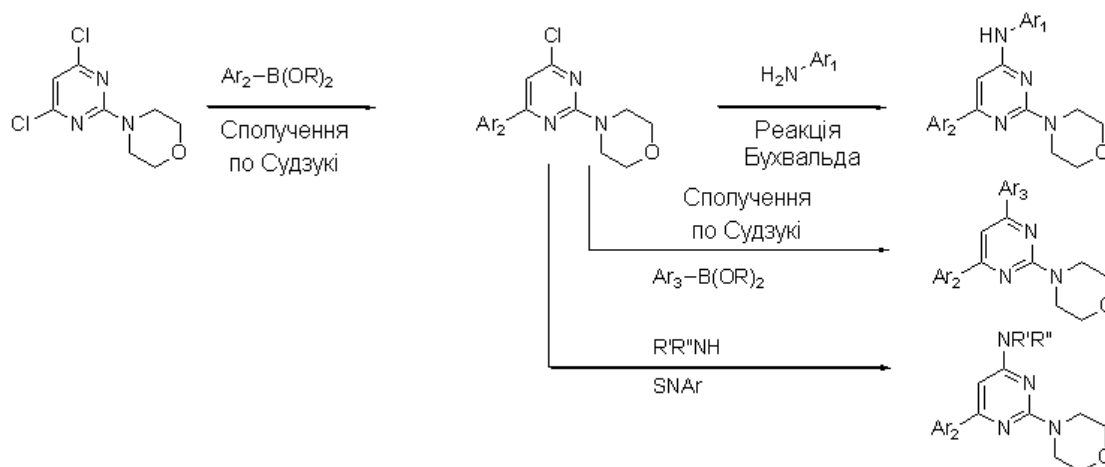
з 2,4,6-трибромпіримідину: реакція SNAr (або Бухвальда) арилами́нів, що містять функціональні групи, з 2,4,6-трибромпіримідином переважно дає

4-заміщені продукти. Заміщення морфоліном у положення 2 після реакції Судзукі дає кінцеві аналоги піримідину:



Альтернативно, можна використати кілька сполучень по Судзукі та одержати арильні або гетероарильні групи, приєднані безпосередньо до піримідинового ядра в положеннях 4 та 6; або можна спочатку провести сполучення по Судзукі та

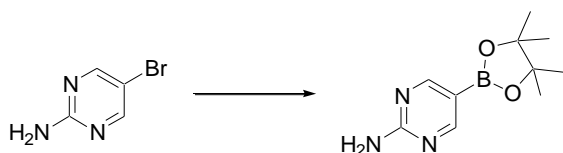
потім провести реакцію нуклеофільного ароматичного заміщення або реакцію крос-сполучення Бухвальда-Хартвіга, як це показано на наступній схемі:



Більш кращі методики синтезу сполук, запропонованих у даному винаході, особливо сполук формули I, II та III, наведені в представлених нижче методиках та прикладах:

Методика 1

Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піримідин-2-іламіну

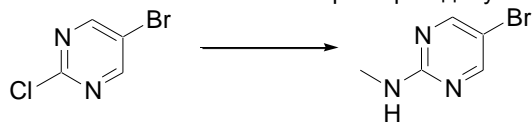


У суху колбу об'ємом 500 мл додавали 2-аміно-5-бромпіримідин (10 г, 57,5 ммоль), ацетат калію (16,9 г, 172 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (16,1 г, 63,0 ммоль) та діоксан (300 мл). Через зазначений розчин протягом 15 хвил. пропускали аргон та потім додавали адукт

1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) хлориду з дихлорметаном ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (2,34 г, 2,87 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115 °C на масляній бані протягом 4 год. в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури додавали EtOAc (500 мл) та отриману суспензію обробляли ультразвуком та фільтрували. Додаткову кількість EtOAc (500 мл) використовували для промивання твердої речовини. Об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою H_2O (2×300 мл), насиченим розчином NaCl (300 мл), сушили над Na_2SO_4 та фільтрували через шар силікагелю товщиною 5 см. Додаткову кількість EtOAc використовували для промивання продукту. Після концентрування розчиннику неочищену речовину обробляли сумішшю 1:3 дихлорметану з гексаном (40 мл), фільтрували та промивали гексаном та одержували світло-жовту тверду речовину (8,5 г, 75%). PX/MC (m/z): 140 (MH^+ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту під час PX). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,58 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

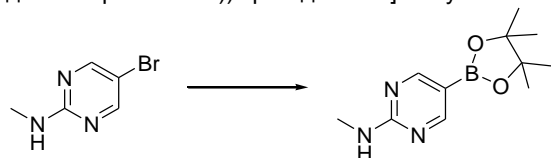
Методика 2

Синтез 2-амінометил-5-бромпіримідину



Метиламін (2,0 М у метанолі, 40 мл, 80 ммоль) додавали до 5-бром-2-хлорпіримідину (5,6 г, 29,0 ммоль) у посудині для проведення реакції, що може герметизуватися. Після випускання газу протягом декількох хвилин посудину герметизували, поміщали за захисним екраном та нагрівали при 115 °C на масляній бані протягом 48 год. Після охолодження леткі речовини видаляли у вакуумі. Речовину розчиняли в CH_2Cl_2 (200 мл) та промивали за допомогою 1 М NaOH (40 мл). Водний шар додатково екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували та одержували майже білу тверду речовину (5,1 г, 93%). PX/MC (m/z): 188,0/190,0 (MH^+).

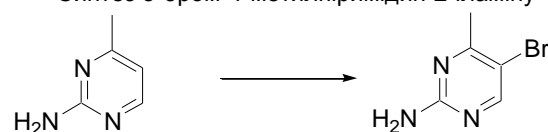
Синтез метил[5-(4,4,5,5-тетраметил(1,3,2-діоксаборолан-2-іл))піримідин-2-іл]аміну



У суху колбу об'ємом 500 мл додавали 2-метиламіно-5-бромпіримідин (9,5 г, 50,5 ммоль), ацетат калію (15,1 г, 154,4 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (14,1 г, 55,5 ммоль) та діоксан (280 мл). Через розчин пропускали аргон протягом 15 хвил. та потім додавали адукт 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) хлориду з дихлорметаном (2,05 г, 2,51 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115 °C на масляній бані протягом 4 год. в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури додавали EtOAc (500 мл) та отриману суспензію обробляли ультразвуком та фільтрували. Додаткову кількість EtOAc (500 мл) використовували для промивання твердої речовини. Об'єднані органічні речовини промивали за допомогою H_2O (2×300 мл), насиченим розчином NaCl (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та розчинники видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою хроматографії на SiO_2 (50% EtOAc/гексани) забезпечувало одержання майже білої твердої речовини (7,66 г, 64%). PX/MC (m/z): 154 (MH^+ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту in situ під час PX). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,58 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,02 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

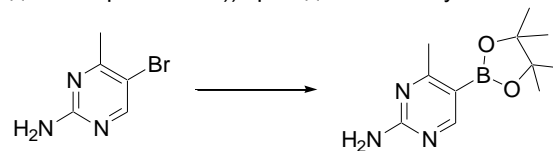
Методика 3

Синтез 5-бром-4-метилпіримідин-2-іламіну



До розчину 4-метилпіримідин-2-іламіну (10,9 г, 100 ммоль) у хлороформі (400 мл) додавали N-бромсукцинімід (17,8 г, 100 ммоль). Розчин перемішували в темноті протягом 15 год. та потім його додавали до CH_2Cl_2 (1400 мл), промивали за допомогою 1 н. NaOH (3×200 мл) та насиченим розчином NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували та одержували 5-бром-4-метилпіримідин-2-іламін (18,8 г, 99%). PX/MC (m/z): 188,0/190,0 (MH^+). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,22 (s, 1H), 5,02 (bs, 2H), 2,44 (s, 3H).

Синтез 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил(1,3,2-діоксаборолан-2-іл))піримідин-2-іламіну

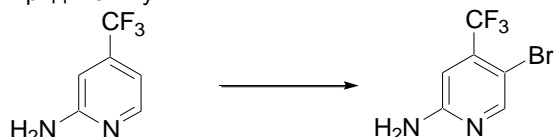


У суху колбу об'ємом 1 л додавали 5-бром-4-метилпіримідин-2-іламін (18,8 г, 100 ммоль), ацетат калію (29,45 г, 300 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (26,7 г, 105 ммоль) та діоксан (500 мл). Через розчин протягом 15 хвил. пропускали аргон та потім додавали адукт 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) хлориду з дихлорметаном (4,07 г, 5 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115 °C на масляній бані протягом 18 год. в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури додавали EtOAc (500 мл) та отриману су-

спензію обробляли ультразвуком та фільтрували. Додаткову кількість EtOAc (500 мл) використовували для промивання твердої речовини. Об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою H₂O (2 × 300 мл), насиченим розчином NaCl (300 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою хроматографії на SiO₂ (EtOAc у якості елюента) та одержували 18,1 г майже білої твердої речовини. За даними ¹H ЯМР речовина являла собою суміш складу 5:1 боронатного складного ефіру та 4-метилпіримідин-2-іламіну як побічного продукту. Речовину використовували в наступних реакціях Судзукі. PX/MC (m/z): 154 (MH⁺ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту in situ під час PX). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 5,14 (bs, 2H), 2,56 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

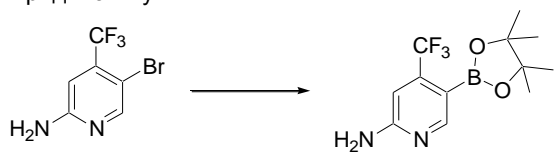
Методика 4

Синтез 5-бром-4-(трифторметил)-2-піридиламіну



До розчину 2-аміно-4-трифторметилпіридину (10,0 г, 62,1 ммоль) у хлороформі (200 мл) додавали N-бромсукцинімід (12,0 г, 67,4 ммоль). Розчин перемішували у темноті протягом 2 год. та потім його додавали до CH₂Cl₂ (200 мл) та 1 н. NaOH (200 мл). Після перемішування шари розділяли та органічний шар промивали насиченим розчином NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на SiO₂ (0-5% EtOAc/ CH₂Cl₂) та одержували 12,0 г (80%) 5-бром-4-(трифторметил)-2-піридиламіну, PX/MC (m/z): 241/243 (MH⁺). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,78 (bs, 2H).

Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил(1,3,2-діоксаборолан-2-іл))-4-(трифторметил)-2-піридиламіну

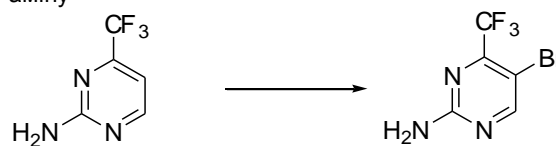


У суху колбу об'ємом 500 мл додавали 5-бром-4-(трифторметил)-2-піридиламін (11,8 г, 49,0 ммоль), ацетат калію (14,4 г, 146,9 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (13,6 г, 53,9 ммоль) та діоксан (300 мл). Через розчин протягом 15 хвил. пропускали аргон та потім додавали адукт 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II)хлориду з дихлорметаном (2,0 г, 2,45 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115 °C на масляній бані протягом 8 год. в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури діоксан видаляли у вакуумі. Додавали EtOAc (500 мл) та отриману суспензію обробляли ультразвуком та фільтрували. Додаткову кількість EtOAc (500 мл) використовували для промивання твердої речовини. Об'єднані органічні екстракти

концентрували та неочищену речовину частково очищали за допомогою хроматографії на SiO₂ (30-40% EtOAc/гексани). Після видалення розчинника додавали гексани (75 мл); після обробки ультразвуком отриману тверду речовину відфільтровували та сушили у високому вакуумі протягом 3 днів та одержували 2,4 г майже білої твердої речовини. По даним ¹H ЯМР речовина являла собою суміш складу 5:1 боронатного складного ефіру та 2-аміно-4-трифторметилпіридину як побічного продукту. Речовину використовували в наступних реакціях Судзукі. PX/MC (m/z): 207 (MH⁺ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту in situ під час PX). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,80 (bs, 2H), 1,34 (s, 12H).

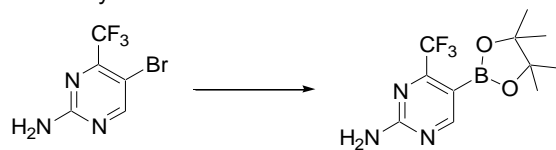
Методика 5

Синтез 5-бром-4-(трифторметил)піримідин-2-аміну



До розчину 2-аміно-4-трифторметилпіридину (8,0 г, 49,1 ммоль) у хлороформі (300 мл) додавали N-бромсукцинімід (8,9 г, 50 ммоль). Розчин перемішували у темноті протягом 16 год. та потім додавали додаткову кількість N-бромсукцинімід (4,0 г, 22,5 ммоль). Після перемішування протягом ще 4 год. розчин додавали до CH₂Cl₂ (200 мл) та 1 н. NaOH (200 мл). Після перемішування шари розділяли та органічний шар промивали за допомогою насиченого розчину NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували та одержували 10,9 г (82%) 5-бром-4-(трифторметил)-2-піримідиламіну. PX/MC (m/z): 242/244 (MH⁺). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 5,38 (bs, 2H).

Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил(1,3,2-діоксаборолан-2-іл))-4-(трифторметил)-піримідин-2-іламіну

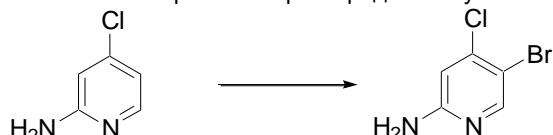


У суху колбу об'ємом 500 мл додавали 5-бром-4-(трифторметил)-2-піримідиламін (10,1 г, 41,7 ммоль), ацетат калію (12,3 г, 125,2 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (11,6 г, 45,9 ммоль) та діоксан (150 мл). Через розчин протягом 15 хвил. пропускали аргон та потім додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II)хлорид (1,7 г, 2,1 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115 °C на масляній бані протягом 6 год. в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури діоксан видаляли у вакуумі. Додавали EtOAc (500 мл) та отриману суспензію обробляли ультразвуком та фільтрували. Додаткову кількість EtOAc (500 мл) використовували для промивання твердої речовини. Об'єднані органічні екстракти концентрували та неочищену речовину очищали за допомогою хро-

матографії на SiO_2 (30-40% EtOAc/гексани) та одержували 4,40 г майже білої твердої речовини. По даним ^1H ЯМР речовина являла собою суміш складу 1:1 боронатного складного ефіру та 2-аміно-4-трифторметилпіримідину як побічного продукту. Речовину використовували в наступних реакціях Судзукі. РХ/МС (m/z): 208 (MH^+ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту *in situ* під час РХ). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 5,50 (bs, 2H), 1,34 (s, 12H).

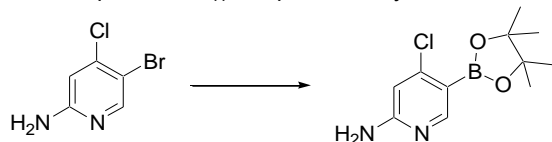
Методика 6

Синтез 5-бром-4-хлор-2-піридиламіну



До розчину 4-хлор-2-піридиламіну (6,0 г, 46,7 ммоль) у хлороформі (180 мл) додавали N-бромсукцинімід (8,3 г, 46,7 ммоль). Розчин перемішували у темноті протягом 2 год. та потім його додавали до CH_2Cl_2 (800 мл) та 1 н. NaOH (100 мл). Після перемішування шари розділяли та органічний шар промивали за допомогою насиченого розчину NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на SiO_2 (25-35% EtOAc/гексани) та одержували 3,63 г (38%) 5-бром-4-хлор-2-піридиламіну. РХ/МС (m/z): 206,9/208,9 (MH^+). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,18 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (bs, 2H).

Синтез 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридиламіну

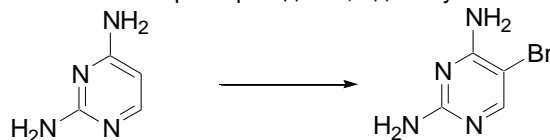


У суху колбу об'ємом 500 мл додавали 5-бром-4-хлор-2-піридиламіну (7,3 г, 35,8 ммоль), ацетат калію (10,3 г, 105 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (10,1 г, 39,8 ммоль) та діоксан (150 мл). Через розчин протягом 15 хвил. пропускали аргон та потім додавали адукт 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II)хлориду з дихлорметаном (0,85 г, 1,04 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115°C на масляній бані протягом 6 год. в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури діоксан видаляли у вакуумі. Потім додавали EtOAc (500 мл) та отриману суспензію обробляли ультразвуком та фільтрували. Додаткову кількість EtOAc (500 мл) використовували для промивання твердої речовини. Об'єднані органічні екстракти концентрували та неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на SiO_2 (EtOAc у якості елюента). Після видалення розчинника додавали суміш 3:1 гексани/ CH_2Cl_2 (100 мл). Після обробки ультразвуком отриману тверду речовину відфільтровували та концентрували у вакуумі та одержували 2,8 г білої твердої речовини. По даним ^1H ЯМР речовина являла собою суміш складу 10:1 боронатного складного ефіру та 2-

аміно-4-хлорпіримідину як побічного продукту. Речовину використовували в наступних реакціях Судзукі. РХ/МС (m/z): 173 (MH^+ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту *in situ* під час РХ). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,36 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,70 (bs, 2H), 1,38 (s, 12H).

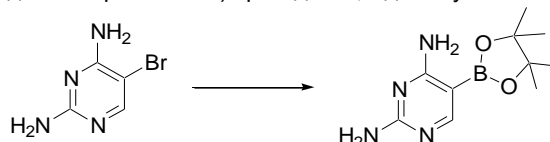
Методика 7

Синтез 5-бромпіримідин-2,4-діаміну



До розчину 2,4-діамінопіримідину (1,0 г, 9,1 ммоль) у хлороформі (30 мл) додавали N-бромсукцинімід (1,62 г, 9,08 ммоль). Розчин перемішували у темноті протягом 12 год. та потім його додавали до CH_2Cl_2 (150 мл) та 1 н. NaOH (50 мл). Тверду речовину, що утворилася, відфільтровували, промивали водою та концентрували у вакуумі, та одержували 1,4 г (74%) 5-бромпіримідин-2,4-діаміну. РХ/МС (m/z): 189/191 (MH^+). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) (DMSO - диметилсульфоксид): δ 7,78 (s, 1H), 6,58 (bs, 2H), 6,08 (bs, 2H).

Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2,4-діаміну

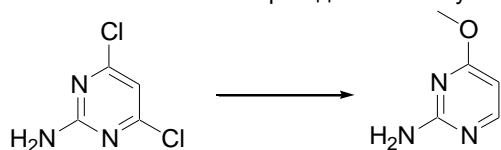


У суху колбу об'ємом 1 л додавали 5-бромпіримідин-2,4-діамін (30,0 г, 158,7 ммоль), ацетат калію (45,8 г, 466,7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (51,2 г, 202,2 ммоль) та діоксан (500 мл). Через розчин протягом 15 хвил. пропускали аргон та потім додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II)хлорид (2,5 г, 3,11 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115°C на масляній бані протягом 16 год. в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури тверду неорганічну речовину відфільтровували, промивали за допомогою EtOAc (1 л). Органічний фільтрат концентрували у вакуумі та до отриманої твердої речовини додавали дихлорметан (1 л). Після обробки ультразвуком тверду речовину відфільтровували. Тверда речовина являла собою дебромований 2,4-діамінопіримідин. Фільтрат, що містить шуканий боронатний складний ефір, концентрували у вакуумі. До цього залишку додавали діетиловий ефір (100 мл). Після обробки ультразвуком розчин фільтрували, промивали додатково кількістю діетилового ефіру (50 мл) та отриману тверду речовину сушили у високому вакуумі та одержували шуканий 2,4-діамінопіримідил-5-боронатний складний ефір (10,13 г, 27%). По даним ^1H ЯМР речовина являла собою суміш складу 4:1 2,4-діамінопіримідил-5-боронатного складного ефіру та 2,4-діамінопіримідину як побічного продукту. Речовину використовували в наступних реакціях Судзукі. РХ/МС (m/z): 155 (MH^+ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту *in situ*

під час PX). ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 8,16 (s, 1H), 1,34 (s, 12H).

Методика 8

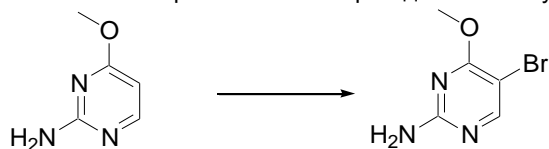
Синтез 4-метоксипіримідин-2-іламіну



До розчину 4,6-дихлор-2-амінопіримідину (5,0 г, 30,5 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали 25% метоксид натрію (6,59 г, 30,5 ммоль). Розчин кип'ялили зі зворотним холодильником протягом 20 год. та потім метанол видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (350 мл), промивали за допомогою H_2O (100 мл) та насиченим розчином NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували та одержували 4,4 г (90%) 4-хлор-6-метоксипіримідин-2-іламіну.

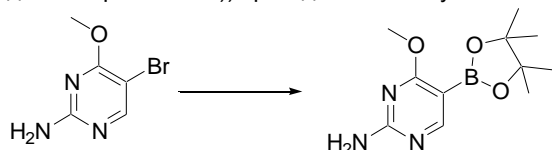
До розчину 4-хлор-6-метоксипіримідин-2-іламіну (4,4 г, 27,7 ммоль) в EtOAc (200 мл) та етанолі (150 мл), додавали діізопропілетиламін (9,6 мл, 55,3 ммоль) та 10% паладію на вугіллі (2,9 г, 2,77 ммоль). Гетерогенний розчин перемішували в атмосфері H_2 , що подають з балону протягом 14 год., та потім розчин фільтрували через шар целюти та леткі речовини видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (200 мл), промивали насиченим розчином Na_2CO_3 (100 мл) та насиченим розчином NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували та одержували 3,1 г (90%) 4-метоксипіримідин-2-іламіну. PX/MC (m/z): 126 (MH^+). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,00 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 6,08 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,98 (bs, 2H), 3,84 (s, 3H).

Синтез 5-бром-4-метоксипіримідин-2-іламіну



До розчину 4-метоксипіримідин-2-іламіну (1,84 г, 14,7 ммоль) у хлороформі (600 мл) додавали N-бромсукцинімід (2,62 г, 14,7 ммоль). Після перемішування у темноті протягом 5 год. розчин додавали до CH_2Cl_2 (200 мл) та 1 н. NaOH (100 мл). Після перемішування шари розділяли та органічний шар промивали насиченим розчином NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували та одержували 2,88 г (96%) 5-бром-4-метоксипіримідин-2-іламіну. PX/MC (m/z): 204/206 (MH^+). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 4,93 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H).

Синтез 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил(1,3,2-діоксаборолан-2-іл))піримідин-2-іламіну

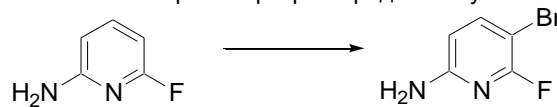


У суху колбу об'ємом 200 мл додавали 5-бром-4-метоксипіримідин-2-іламін (2,88 г, 14,1 ммоль), ацетат калію (4,16 г, 42,4 ммоль), 4,4,5,5-

тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (3,76 г, 14,8 ммоль) та діоксан (75 мл). Через розчин протягом 15 хвил. пропускали аргон та потім додавали адукт 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II)хлориду з дихлорметаном (0,58 г, 0,71 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115°C на масляній бані протягом 21 год. в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури діоксан видаляли у вакуумі. Додавали EtOAc (500 мл) та отриману суспензію обробляли ультразвуком та фільтрували. Додаткову кількість EtOAc (500 мл) використовували для промивання твердої речовини. Об'єднані органічні речовини концентрували та неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на SiO_2 (EtOAc у якості елюента) та одержували 2,4 г майже білої твердої речовини. По даним ^1H ЯМР речовина являла собою суміш складу 1:1 боронатного складного ефіру та 4-метоксипіримідин-2-іламіну. Речовину використовували в наступних реакціях Судзукі. PX/MC (m/z): 170 (MH^+ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту in situ під час PX). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 5,22 (bs, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

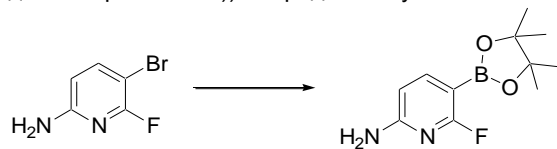
Методика 9

Синтез 5-бром-6-фтор-2-піридиламіну



До розчину 6-фтор-2-піридиламіну (1,0 г, 8,93 ммоль) у хлороформі (55 мл) додавали N-бромсукцинімід (1,59 г, 8,93 ммоль). Розчин перемішували у темноті протягом 15 год. та потім його додавали до CH_2Cl_2 (200 мл) та 1 н. NaOH (50 мл). Після перемішування шари розділяли та органічний шар промивали за допомогою насиченого розчину NaCl (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на SiO_2 (25% EtOAc/гексани) та одержували 5-бром-6-фтор-2-піридиламін (386 мг, 22%). PX/MC (m/z): 190,9/192,9 (MH^+); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,59 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,25 (dd, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 4,58 (bs, 1H).

Синтез 6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил(1,3,2-діоксаборолан-2-іл))-2-піридиламіну

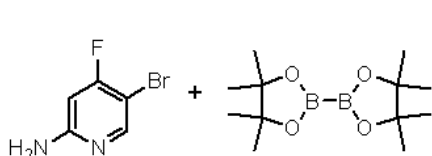
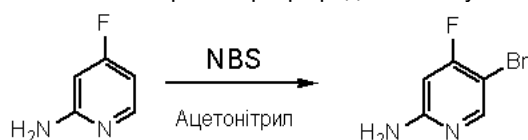


У суху колбу об'ємом 50 мл додавали 5-бром-6-фтор-2-піридиламін (370 мг, 1,93 ммоль), ацетат калію (569 мг, 5,8 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (538 мг, 2,12 ммоль) та діоксан (15 мл). Через розчин пропускали аргон протягом 15 хвил. та потім додавали адукт 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II)хлориду з дихлорметаном (79 мг, 0,09 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 115°C на масляній бані протягом 4 год. в атмосфері аргону. Після видалення летких речовин у

вакуумі додавали EtOAc (150 мл) та розчин промивали за допомогою H₂O (3 × 40 мл), насиченим розчином NaCl (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Очищення за допомогою хроматографії на SiO₂ (30% EtOAc/гексани) забезпечувало одержання бороноватого складного ефіру (161 мг, 35%). PX/MC (m/z): 157 (MH⁺ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту in situ під час PX) ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,86 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,29 (dd, J = 8,1, 2,7 Гц, 1H), 4,70 (bs, 1H), 1,32 (s, 12H).

Методика 10

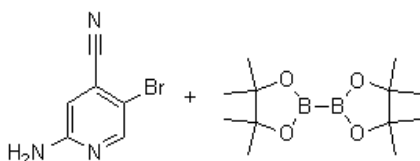
Синтез 5-бром-4-фторпіридин-2-аміну



У посудині високого тиску, що може герметизуватися, з пірекса суміш 5-бром-4-фторпіридин-2-аміну (25 мг, 0,13 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (40 мг, 0,16 ммоль), ацетату калію (51 мг, 0,52 ммоль) та адукту дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)-дихлорметану (16 мг, 0,019 ммоль) суспендували в діоксані (1,7 мл) в атмосфері аргону. Посудину високого тиску герметизували та реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 2 год. Після того, як по даним РХ/МС реакція закінчилася, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін використовували в наступних реакціях без додаткового очищення, приймаючи, що вихід був кількісним (0,13 ммоль). PX/MC (m/z): 157,0 (MH⁺ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту під час PX), R_t 0,34 хвил.

Методика 11

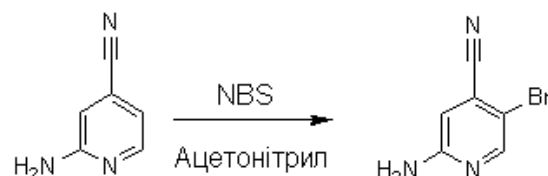
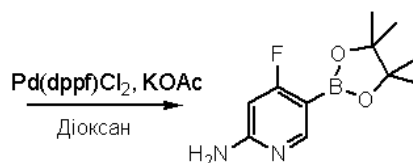
Синтез 2-аміно-5-бром-ізонікотинітрилу



У скляній посудині високого тиску суміш 2-аміно-5-бром-ізонікотинітрилу (25 мг, 0,126 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (38 мг, 0,151 ммоль) та ацетату калію (49 мг, 0,504 ммоль) суспендували в діоксані (1,8 мл). Після продовки суміші аргонном протягом 1-2 хвил. однією порцією додавали адукт дихлор[1,1'-

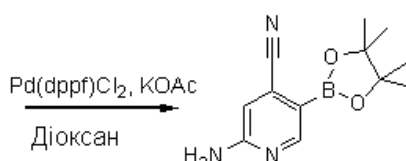
N-Бромсукцинімід (126 мг, 0,71 ммоль) додавали до розчину солі 4-фторпіридин-2-аміну із ТФК (162 мг, 0,72 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) у колбі, обгорненій алюмінієвою фольгою, у затемненій витяжній шафі. Розчин реакційної суміші перемішували при кімнатній температурі у темноті протягом 2 год. Після випарювання розчинника неочищений продукт очищали на колонці із силікагелем, елюючи за допомогою EtOAc, та одержували 5-бром-4-фторпіридин-2-амін у вигляді твердої речовини кольору слонової кістки (92 мг, 67%). PX/MC (m/z): 190,9/192,9 (MH⁺), R_t 1,02 хвил.

Синтез 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміну



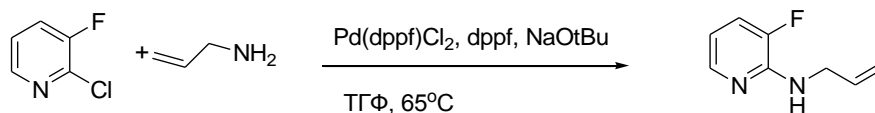
У колбі, обгорненій алюмінієвою фольгою, у затемненій витяжній шафі сіль 2-аміно-ізонікотинітрилу із ТФК (125 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (3,5 мл). При перемішуванні при КТ до розчину однією порцією додавали твердий N-бромсукцинімід (89,2 мг, 0,501 ммоль). Розчин реакційної суміші перемішували при кімнатній температурі у темноті протягом 90 хвил. Після випарювання розчинника неочищену речовину додатково очищали за допомогою хроматографії на силікагелі та одержували 2-аміно-5-бром-ізонікотинітрил (53 мг, 49%). PX/MC (m/z): 197,9 (MH⁺), R_t 2,92 хвил.

Синтез 2-аміно-5-боронового складного ефіру ізонікотинітрилу



біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) з дихлорметаном (16 мг, 0,019 ммоль). Посудину для проведення реакції герметизували та нагрівали при 120 °C при перемішуванні протягом 2 год.. Неочищений розчин реакційної суміші охолоджували до кімнатної температури та використовували без додаткового очищення приймаючи, що вихід боронового складного ефіру був кількісним (0,126

ммоль). РХ/МС (m/z): 164,0 (МН⁺ боронової кислоти, що утворився при гідролізі продукту під час РХ), R_t 0,37 хвил.

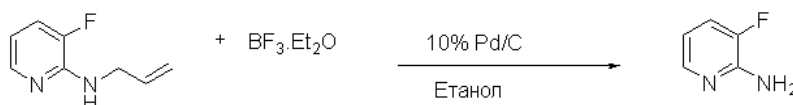


До попередньо отриманого яскраво-жовтого комплексу Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (41 мг, 0,05 ммоль), dppf (83 мг, 0,15 ммоль) та NaOt-Bu (1,4 г, 15 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали 2-хлор-3-фторпіридин (1,32 г, 10 ммоль) та аліламін (1,2 мл, 15 ммоль). Суміш продували азотом та посудину високого тиску закривали та герметизували. Реакційну суміш нагрівали при 65-70 °С протягом 16 год. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через шар целіту та шар промивали за допомогою EtOAc (30 мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували густе коричневе масло.

Методика 12
Синтез 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-аміну
Синтез N-аліл-3-фторпіридин-2-аміну

Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 5% MeOH в EtOAc. Фракції, що містять продукт, розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) та екстрагували за допомогою 1 М HCl (2×50 мл). Водний розчин кислого продукту ліофілізували з утворенням світло-коричневої твердої речовини та одержували N-аліл-3-фторпіридин-2-амін у вигляді солі з HCl (1,6 г, 85%). РХ/МС (m/z): 153,1 (МН⁺), R_t 0,5 хвил.

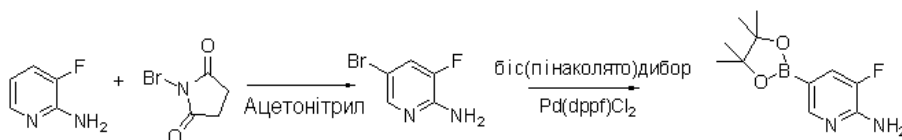
Синтез 3-фторпіридин-2-аміну



Однією порцією 10% Pd/C (1,23 г) додавали до розчину N-аліл-3-фторпіридин-2-аміну (1,62 г, 7,18 ммоль) та BF₃·Et₂O (900 мкл, 7,18 ммоль) в EtOH (20 мл) при КТ в атмосфері азоту. Після перемішування при 80 °С протягом 2 днів, реакційну суміш фільтрували через шар целіту та шар промивали за допомогою EtOH (20 мл). 6 н. HCl додавали до світло-жовтого фільтрату до кислої реакції розчину. Сіль HCl 3-фторпіридин-2-аміну з HCl є набага-

то менш леткою, ніж вільна основа. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок, що являє собою сіль, сушили у вакуумі та одержували 3-фторпіридин-2-амін у вигляді світло-жовтої склоподібної твердої речовини (1,66 г, кількісний вихід). РХ/МС (m/z): 113,0 (МН⁺), R_t 0,41 хвил.

Синтез 5-бром-3-фторпіридин-2-аміну та 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-аміну

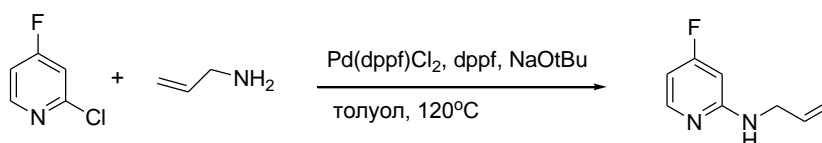


Твердий NBS (750 мг, 4,2 ммоль) при КТ при перемішуванні додавали до розчину солі 3-фторпіридин-2-аміну з HCl (1,66 г, 7,18 ммоль) в ACN (30 мл). Реакційну суміш закривали від впливу світла та перемішували в атмосфері азоту. Через 1 год. до реакційної суміші додавали додаткову кількість NBS (250 мг, 1,4 ммоль). Через 1 год. розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 70% EtOAc/гексан, а потім за допомогою 100%

EtOAc, та одержували 5-бром-3-фторпіридин-2-амін у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,26 г, 92% вихід). РХ/МС (m/z): 191,0/193,0 (МН⁺), R_t 1,18 хвил.

Бромід перетворювали в пінаколборановий складний ефір за умов, описаних у методиці 1. РХ/МС (m/z): 157,0 (МН⁺), R_t 0,36 хвил.

Методика 13
Синтез 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-аміну
Синтез N-аліл-4-фторпіридин-2-аміну



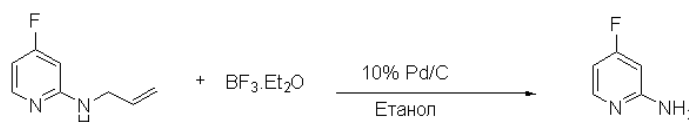
До попередньо отриманого червоно-коричневого комплексу Pd(dppf)Cl₂ (817 мг, 1,0

ммоль), dppf (1,66 г, 3,0 ммоль) та NaOtBu (2,9 г, 30 ммоль) у толуолі (30 мл) додавали 2-хлор-4-

фторпіридин (2,16 г, 20 ммоль) та аліламін (1,2 мл, 15 ммоль). Суміш продували азотом та посудину високого тиску закривали та герметизували. Реакційну суміш нагрівали при 120-125 °С протягом 18 год. Охолоджену темно-коричневу реакційну суміш фільтрували через шар целіту та шар промивали за допомогою EtOAc (60 мл). Розчинник обережно видаляли при зниженому тиску та одержували густе коричневе масло, що могло сублимуватися у вакуумі. Неочищену суміш підкисляли за допомогою 6 н. HCl (10 мл) та ліофілізували досуха та одержували коричневу порошкоподібну речовину у

вигляді солі з HCl. Неочищений продукт піддавали розподілу між EtOAc (100 мл) та насиченим розчином NaHCO₃ (80 мл). Шари розділяли та водний шар повторно екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску та одержували коричневий твердий N-аліл-4-фторпіридин-2-амін (690 мг, 25%). РХ/МС (m/z): 153,0 (МН⁺), R_t 1,13 хвил.

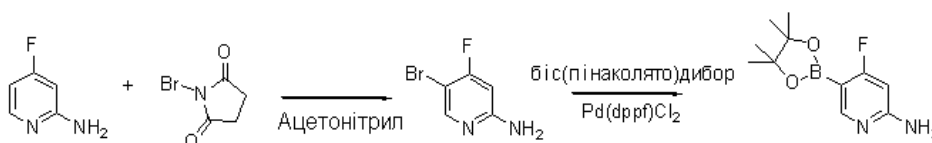
Синтез N-аліл-4-фторпіридин-2-аміну



Однією порцією 10% Pd/C (552 мг) при КТ в атмосфері азоту додавали до розчину N-аліл-4-фторпіридин-2-аміну (690 мг, 3,07 ммоль) та BF₃·Et₂O (0,386 мл, 3,07 ммоль) в абсолютному EtOH (12 мл). Після перемішування при 80 °С протягом 24 год. реакційну суміш фільтрували через шар целіту та шар промивали за допомогою MeOH (100 мл). До темного фільтрату додавали 6 н. HCl (2 мл) до кислої реакції розчину. Сіль HCl 4-фторпіридин-2-аміну з HCl є набагато менш лет-

кою, ніж вільна основа. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та сушили у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували 4-фторпіридин-2-амін у вигляді коричневої порошкоподібної солі із ТФК (162 мг, 23%). РХ/МС (m/z): 113,0 (МН⁺), R_t 0,40 хвил.

Синтез 5-бром-4-фторпіридин-2-аміну та 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-аміну



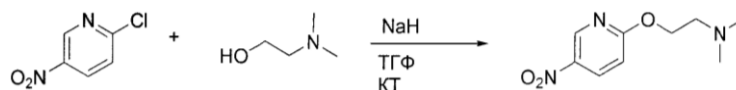
Твердий NBS (78 мг, 0,43 ммоль) додавали до розчину солі 3-фторпіридин-2-аміну з HCl (162 мг, 0,72 ммоль) в ACN (4 мл) при КТ при перемішуванні. Реакційну суміш закривали від впливу світла та перемішували в атмосфері азоту. Через 1,5 год. до реакційної суміші додавали додаткову кількість NBS (15 мг, 0,084 ммоль). Після перевірки ступеня протікання реакції через 1,5 год. до реакційної суміші додавали додаткову кількість NBS (15 мг, 0,084 ммоль), поки по даним РХ/МС не відбувалося повного вичерпування вихідної речовини. Через 1 год. розчинник видаляли при зниженому тиску та

залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 50% етилацетат/гексан, та одержували 5-бром-4-фторпіридин-2-амін у вигляді твердої речовини кольору слонової кістки (92 мг, 68%). РХ/МС (m/z): 190,9/192,9 (МН⁺), R_t 1,02 хвил.

Бромід перетворювали в пінаколборан за умов, описаних у методиці 1. РХ/МС (m/z): 157,0 (МН⁺), R_t 0,34 хвил.

Методика 14

Синтез 2-(5-нітропіридин-2-ілокси)-N,N-диметилетанаміну



Нагрівання мікрохвильовим випромінюванням. До розчину 2-(диметиламіно)етанолу (339 мг, 3,80 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали біса(триметилсиліл)амід натрію (4,75 мл, 1 М розчин у ТГФ, 4,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Потім додавали 2-хлор-5-нітропіридин (500 мг, 3,16 ммоль). Посудину закривали та обробляли мікрохвильовим випромінюванням (150 °С протягом 10 хвил.). Суміш розбавляли водою (250 мл) та EtOAc (250 мл). Ці два шари розділяли та водний шар ще 2

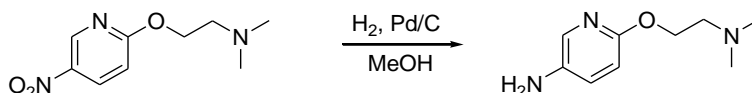
рази екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та випарювали та одержували неочищену речовину у вигляді коричневого масла. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші 5% метанол/метиленхлорид забезпечувало одержання 2-(5-нітропіридин-2-ілокси)-N,N-диметилетанаміну у вигляді світло-жовтої твердої речовини (295 мг, 44%).

Гідрид натрію та нагрівання на масляній бані.

До суміші гідриду натрію (189 мг, 4,73 ммоль) з безводним тетрагідрофураном (2 мл) при 0 °С по краплях додавали розчин 2-хлор-5-нітропіридину (500 мг, 3,16 ммоль) та 2-(диметиламіно)етанолу (353 мг, 3,96 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (4 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. ТГФ випарювали та додавали воду (100 мл) та EtOAc (200 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл) та органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, су-

шили над сульфатом натрію та концентрували та одержували коричневе масло. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші 5% метанол/метиленхлорид забезпечувало одержання 2-(5-нітропіридин-2-ілокси)-N,N-диметилетанаміну у вигляді світло-жовтої твердої речовини (233 = мг, 35%). РХ/МС (m/z): 212,2 (MH⁺), R_t 1,28 хвил.

Синтез 6-(2-(диметиламіно)етокси)піридин-3-аміну

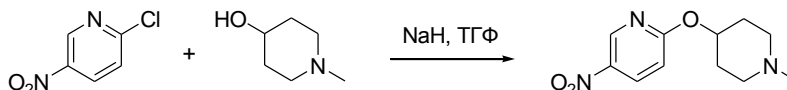


2-(5-Нітропіридин-2-ілокси)-N,N-диметилетанамін (295 мг, 1,40 ммоль) розчиняли в 5 мл метанолу та поміщали в атмосферу азоту. Додавали каталітичну кількість 10% паладію на вугіллі та до колби для проведення реакції приєднували балон з воднем. Колбу п'ять разів продували воднем та перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 16 год. Тверду речовину відфільтровували та промивали

метанолом. Фільтрат випарювали при зниженому тиску та одержували 6-[2-(диметиламіно)етокси]піридин-3-амін у вигляді коричневого масла (250 мг, 99%). РХ/МС (m/z): 182,1 (MH⁺), R_t 0,36 хвил.

Методика 15

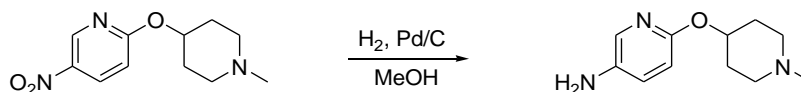
Синтез 2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-5-нітропіридину



До суміші гідриду натрію (189 мг, 4,73 ммоль) з безводним тетрагідрофураном (2 мл) при 0 °С по краплях додавали розчин 2-хлор-5-нітропіридину (500 мг, 3,16 ммоль) та 1-метилпіперидин-4-олу (455 мг, 3,96 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (4 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год. ТГФ випарювали та додавали воду (100 мл) та EtOAc (200 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом на-

трію та концентрували та одержували коричневе масло. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші 3% метанол/метиленхлорид забезпечувало одержання 2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-5-нітропіридину у вигляді жовтої твердої речовини, (367 мг, 49%). РХ/МС (m/z): 238,0 (MH⁺), R_t 1,59 хвил.

Синтез 6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)піридину-3-аміну

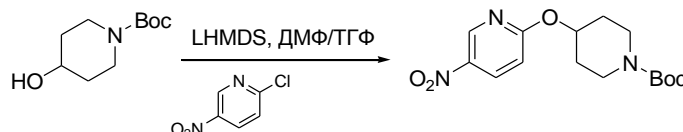


2-(1-Метилпіперидин-4-ілокси)-5-нітропіридин (100 мг, 0,42 ммоль) розчиняли в 5 мл метанолу та поміщали в атмосферу азоту. Додавали каталітичну кількість 10% паладію на вугіллі та до колби для проведення реакції приєднували балон з воднем. Колбу п'ять разів продували воднем та перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню. Тверду речовину відфільтровували та

промивали метанолом. Фільтрат випарювали при зниженому тиску та одержували 6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)піридин-3-амін у вигляді коричневої твердої речовини (85 мг, 98%). РХ/МС (m/z): 208,2 (MH⁺), R_t 0,34 хвил.

Методика 16

Синтез трет-бутил-4-(5-нітропіридин-2-ілокси)піперидин-1-карбоксилату



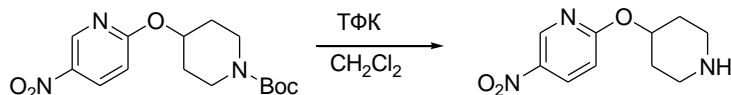
До розчину трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (1 екв.) у ДМФА додавали біс-триметилсиліламід калію (1,5 екв., 1 М розчин у

тетрагідрофурани). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвил. та додавали 2-хлор-5-нітропіридин (1,2 екв.). Реакційну суміш

обробляли мікрохвильовим опромінюванням протягом 600 із при 145 °С. До реакційної суміші додавали EtOAc та воду та шари розділяли. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та випарювали та одержували коричневу неочищену речовину.

Очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші 10% EtOAc/гексан забезпечувало одержання продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ/МС (m/z): 324,3 (MH⁺), R_t 3,33 хвил.

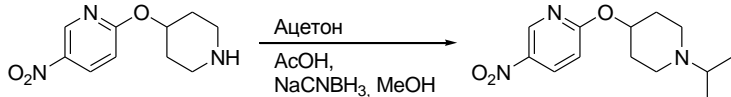
Синтез 5-нітро-2-(піперидин-4-ілокси)піридину



Трифтороцтову кислоту (5 екв.) додавали до розчину трет-бутил-4-(5-нітропіридин-2-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (1 екв.) у дихлорметані, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім розчинник випарювали, значення рН залишку доводили до 10 насиченим водним розчином Na₂CO₃ та екстрагували за допомо-

гою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та випарювали та одержували продукт у вигляді світло-жовтої кристалічної твердої речовини. РХ/МС (m/z): 224,3 (MH⁺), R_t 1,64 хвил.

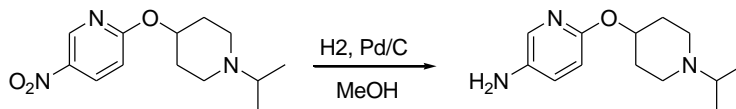
Синтез 2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-5-нітропіридину



До 10% розчину оцтової кислоти в метанолі додавали 5-нітро-2-(піперидин-4-ілокси)піридин (1 екв.) та безводний ацетон (5 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С у бані з льодом та додавали ціаноборогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 5 год. Розчинник випарювали, значення рН залишку доводили до 10 карбонатом натрію та екстрагували за

допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та випарювали та одержували неочищену речовину. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші 2% метанол/дихлорметан забезпечувало одержання продукту у вигляді жовтої твердої речовини. РХ/МС (m/z): 266,3 (MH⁺), R_t 1,85 хвил.

Синтез 6-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)піридин-3-аміну

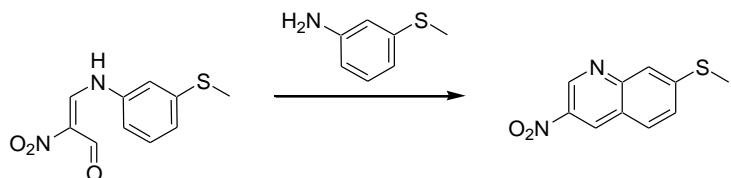


2-(1-Ізопропілпіперидин-4-ілокси)-5-нітропіридин (1 екв.) розчиняли в метанолі та поміщали в атмосферу азоту. Додавали каталітичну кількість 10% паладію на вугіллі та до колби для проведення реакції приєднували балон з воднем. Колбу п'ять разів продували воднем та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. в

атмосфері водню. Тверду речовину відфільтровували та промивали метанолом. Фільтрат випарювали при зниженому тиску та одержували продукт у вигляді коричневого масла. РХ/МС (m/z): 236,3 (MH⁺), R_t 0,38 хвил.

Методика 17

Синтез 7-метилтіо-3-нітрохіноліну

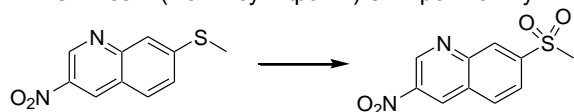


При кип'ятінні зі зворотним холодильником до суміші 3-[(3-метилтіофеніл)аміно]-2-нітропроп-2-еналю (2,3 г, 9,6 ммоль) та солі 3-метилтіофеніламіну з HCl (2,7 г, 19,3 ммоль) в оцтовій кислоті (25 мл) додавали тіофенол (0,2 г, 1,9 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 18 год., суміш охолоджували до кімнатної температури та оцтову кислоту видаляли при зниженому тиску. До темної твердої речовини,

що залишилася, EtOAc при перемішуванні додавали (50 мл). Фільтрування забезпечувало одержання жовто-зеленої твердої речовини та темного фільтрату. При витримуванні продукт кристалізувався з розчину в EtOAc. Фільтрування та промивання холодним EtOAc давали 330 мг кристалічного продукту. Жовто-зелену тверду речовину промивали за допомогою 3 × 250 мл порцій дихлорметану. Дихлорметанові промивні розчини кон-

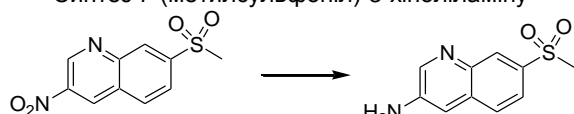
центрували та одержували ще 150 мг продукту (23%). PX/MC (m/z): 221,1 (MH⁺), R_t 2,54 хвил.

Синтез 7-(метилсульфоніл)-3-нітрохіноліну



До охолодженого в бані з льодом розчину 7-метилтіо-3-нітрохіноліну (141 мг, 0,6 ммоль) у дихлорметані (6 мл) додавали МХПБК (м-хлорпероксибензойна кислота) (221 мг, 1,3 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Після нагрівання до кімнатної температури білий осад, що утворився, відфільтровували та промивали за допомогою ще 10 мл дихлорметану та одержували чистий продукт (85 мг, 53%). PX/MC (m/z): 252,9 (MH⁺), R_t 1,82 хвил.

Синтез 7-(метилсульфоніл)-3-хіноліламіну

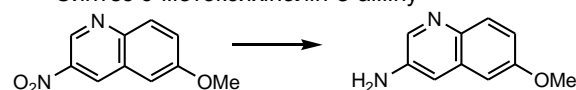


До суспензії 7-(метилсульфоніл)-3-нітрохіноліну (85 мг, 0,4 ммоль) в EtOAc (6 мл,) в атмосфері аргону додавали 10% Pd/C (22 мг, 0,04 ммоль). До колби для проведення реакції приєднували балон з H₂, колбу тричі продували за допомогою H₂ та реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 18 год. Спостерігалось осадження вихідної речовини, що не прореагувала, разом з каталізатором на дно колби. Тверду речовину видаляли з розчину в EtOAc фільтруванням. Випарювання EtOAc при зниженому тиску забезпечувало одержання 7-(метилсульфоніл)-3-

хіноліламіну (22 мг, 30%). PX/MC (m/z): 223,0 (MH⁺), R_t 1,10 хвил.

Методика 18

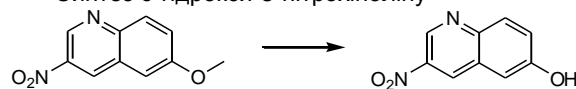
Синтез 6-метоксихінолін-3-аміну



Суміш 6-метокси-3-нітрохіноліну (Magnus, P. et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 5591, 1997; 0,17 г, 0,83 ммоль) та Pd/C (10%, 80 мг) в EtOAc (15 мл) гідрували воднем з балону та одержували 6-метоксихінолін-3-аміну з кількісним виходом. PX/MC (m/z): 175,1 (MH⁺), R_t 1,54 хвил.

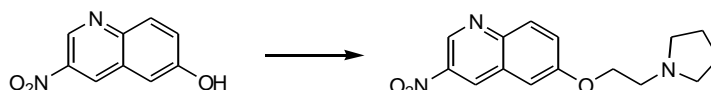
Методика 19

Синтез 6-гідрокси-3-нітрохіноліну



6-Метокси-3-нітрохінолін (Magnus, P. et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 5591, 1997; 100 мг, 0,49 ммоль) розчиняли в розчині броміду водню (47% водний розчин, 2,5 мл, 0,2 М), нагрівали та перемішували при 120 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували за допомогою 6 н. NaOH, потім екстрагували за допомогою EtOAc (150 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та очищали за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 40-50% EtOAc/гексани) та одержували 73 мг (78%) 6-гідрокси-3-нітрохіноліну. PX/MC (m/z): 190,9 (MH⁺), R_t 1,97 хвил.

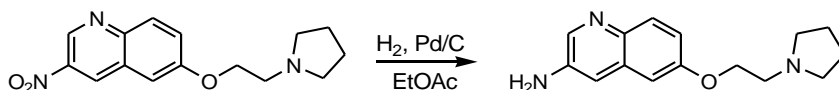
Синтез 3-нітро-6-(2-(піролідін-1-іл)етокси)хіноліну



6-Гідрокси-3-нітрохінолін (148 мг, 0,78 ммоль) розчиняли в ТГФ (18 мл). Додавали 2-(піролідін-1-іл)етанол (0,091 мл, 0,78 ммоль) та трифенілфосфін (306 мг, 1,17 ммоль). Потім додавали діетилазодикарбоксилат (0,184 мл, 1,17 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім розчинник кон-

центрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂) та одержували 134 мг (60%) 3-нітро-6-(2-(піролідін-1-іл)етокси)хіноліну. PX/MC (m/z): 288,1 (MH⁺), R_t 1,80 хвил.

Синтез 3-аміно-6-(2-(піролідін-1-іл)етокси)хіноліну

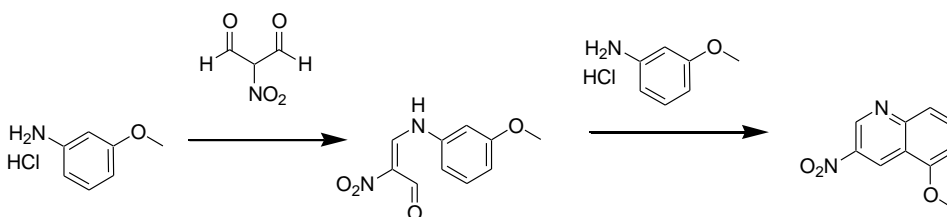


3-нітро-6-(2-(піролідін-1-іл)етокси)хінолін (134 мг, 0,46 ммоль) розчиняли в EtOAc (10 мл) та розчин протягом декількох хвилин продували за допомогою N₂. Потім додавали триетиламін (0,065 мл, 0,46 ммоль) та після цього каталітичну кількість 10% Pd/C. Продувку за допомогою N₂ повторювали після кожного додавання. До колби для проведення реакції приєднували балон з H₂ та реакційну суміш перемішували при кімнатній тем-

пературі в атмосфері водню протягом 48 год. Потім суміш фільтрували через шар целіту та концентрували та одержували неочищений 3-аміно-6-(2-(піролідін-1-іл)етокси)хінолін, що використовували в наступній реакції без обробки. PX/MC (m/z): 258,1 (MH⁺), R_t 0,33 хвил.

Методика 20

Синтез 5-метокси-3-нітрохіноліну



Синтез 3-(3-метоксифеніламіно)-2-нітропропеналю

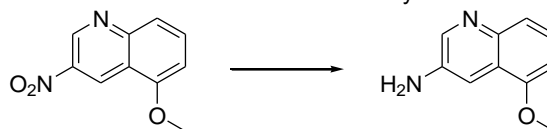
До солі 3-метоксифеніламіну з HCl (4,6 г, 28,9 ммоль) в 1 н. HCl (300 мл) додавали розчин 2-нітротрислового альдегіду (2,7 г, 19,3 ммоль) в 150 мл води. Через 30 хвил. осад відфільтровували та промивали за допомогою 0,1 н. HCl. Сушіння повітрям у лійці Бюхнера протягом 18 год. забезпечувало одержання 3,36 г (78%) світло-жовто/зеленої порошкоподібної речовини. РХ/МС (m/z): 245,1 (MH⁺ + Na), R_t 2,21 хвил.

Синтез 5-метокси-3-нітрохіноліну та 7-метокси-3-нітрохіноліну

До солі 3-метоксифеніламіну з HCl (4,7 г, 29,7 ммоль) в 30 мл оцтової кислоти додавали 3-(3-метоксифеніламіно)-2-нітропропеналь (3,3 г, 14,9 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником та додавали тіофенол (0,3 мл, 2,98 ммоль). Через 22 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розчинник видаляли у вакуумі. Додавання 70 мл EtOAc та фільтрування забезпечувало одержання твердого побічного продукту, 7-метокси-3-нітрохіноліну, та фільтрату, що містив неочищений 5-метокси-3-нітрохінолін. Фільтрат вводили в колонку з діоксидом кремнію та елюювали сумішшю 5% - 25% EtOAc у гексанах зі швидкістю 85 мл/хвил. протягом 30 хвил. Фракції, збагачені продуктом, концентрували та використовували на наступній стадії у вигляді суміші 5- та 7-метоксизаміщених 3-

нітрохінолінів. РХ/МС (m/z): 205,1 (MH⁺), R_t 2,26 хвил.

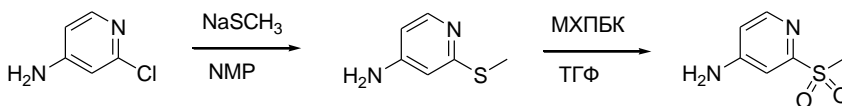
Синтез 5-метоксизінолін-3-аміну



Суміш 5- та 7-метоксизаміщених 3-нітрохінолінів (780 мг, 3,82 ммоль) розчиняли в EtOAc (75 мл) та реакційну суміш протягом декількох хвилин продували за допомогою N₂. Потім додавали 10% Pd/C (54 мг) та балон з H₂ приєднували до колби для проведення реакції. Реакційну суміш продували за допомогою H₂ та перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом ночі. Видалення розчинника у вакуумі та очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100% EtOAc) забезпечувало одержання двох розділених ізомерів - 5-метоксизінолін-3-аміну та 7-метоксизінолін-3-аміну. Шуканий продукт, 5-метоксизінолін-3-амін (80 мг, 12%), одержували у вигляді жовтої порошкоподібної речовини. Віднесення структури проводили по даним ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,40 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,85 (d, 1H). РХ/МС (бажаний ізомер) (m/z): 175,0 (MH⁺), R_t 1,54 хвил.; РХ/МС (небажаний ізомер) (m/z): 175,0 (MH⁺), R_t 1,53 хвил.

Методика 21

Синтез 2-(метилсульфоніл)піридину-4-аміну



Синтез 2-(метилтіо)піридин-4-аміну

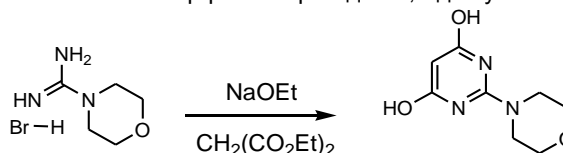
Твердий тіометоксид (140 мг, 1,98 ммоль) додавали до розчину 2-хлорпіридин-4-аміну (150 мг, 1,17 ммоль) в NMP (0,65 мл) у посудині високого тиску. Посудину герметизували та нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 200 °C протягом 800 с. Очищення за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію при елююванні сумішшю 8% MeOH/ДХМ забезпечувало одержання 2-(метилтіо)піридин-4-аміну (435 мг, вихід 50%). РХ/МС (m/z): 140,9 (MH⁺), R_t 0,59 хвил.

Твердий МХПБК (780 мг, 2-3 ммоль) невеликими порціями при перемішуванні повільно додавали до розчину 2-(метилтіо)піридин-4-аміну (435 мг, 1,17 ммоль) у ТГФ (7 мл) при КТ. За протіканням реакції стежили за допомогою РХ/МС та за витратою вихідної речовини - шляхом титрування за допомогою МХПБК. До реакційної суміші додавали діоксид кремнію та потім її концентрували досуха при зниженому тиску. Неочищену речовину

на підкладці з діоксиду кремнію очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 5% MeOH/ДХМ, та одержували 2-(метилсульфоніл)піридин-4-амін (220 мг, кількісний вихід). РХ/МС (m/z): 173,0 (MH⁺), R_t 0,34 хвил.

Методика 22

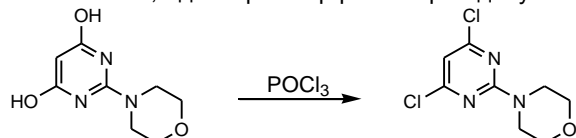
Синтез 2-морфолінопіримідин-4,6-діолу



Натрій (17,25 г, 150 ммоль) нарізали на невеликі шматочки та повільно додавали до EtOH (500 мл) у круглодонній колбі об'ємом 1 л в атмосфері N₂ та охолоджували водою. Після розчинення всього натрію додавали морфоліноформамідінгідробромід (52,5 г, 50 ммоль) та діетилмалонат (40 г, 50 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш охо-

поджували до кімнатної температури та етанол видаляли у вакуумі. До білої твердої речовини при кімнатній температурі додавали водний розчин HCl (1 н., 800 мл). Тверда речовина спочатку розчинялася з утворенням прозорого розчину, потім продукт осаджувався у вигляді білої твердої речовини. Через 1 год. при кімнатній температурі тверду речовину відфільтровували, промивали водою (3×), сушили (на повітрі та потім над P₂O₅) та одержували 2-морфолінопіримідин-4,6-діол (42,5 г, 86%). PX/MC (m/z): 198,1 (MH⁺), R_t 0,51 хвил.

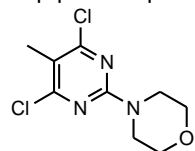
Синтез 4,6-дихлор-2-морфолінопіримідину



Суміш 2-морфолінопіримідин-4,6-діолу (30 г, 0,15 моль) та POCl₃ (150 мл, 1,61 моль) нагрівали при 120 °C протягом 16 год., потім охолоджували до КТ. Надлишок POCl₃ видаляли та одержували напіврідку речовину. Тверду речовину при перемішуванні поступово додавали до суміші води (700 мл) та EtOH (100 мл), періодично охолоджуючи водою. Білу тверду речовину, що утворилася, відфільтровували, промивали водою, 10% EtOH у воді та сушили над P₂O₅ та одержували 4,6-дихлор-2-морфолінопіримідин (17,82 г, 50%). PX/MC (m/z): 233,9 (MH⁺), R_t 2,95 хвил.

Методика 23

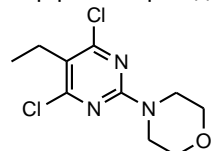
Синтез 4,6-дихлор-5-метил-2-морфолінопіримідину



4,6-Дихлор-5-метил-2-морфолінопіримідин одержували за методикою, аналогічною використаній для 4,6-дихлор-2-морфолінопіримідину (у методиці 22) з використанням диметил-2-метилмалонату замість діетилмалонату. PX/MC (m/z): 248,1 (MH⁺).

Методика 24

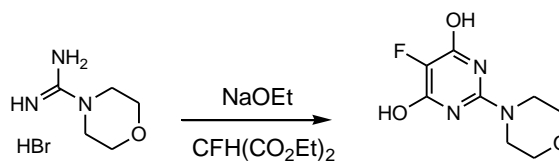
Синтез 4,6-дихлор-5-етил-2-морфолінопіримідину



4,6-Дихлор-5-етил-2-морфолінопіримідин одержували за методикою, аналогічною використаній для 4,6-дихлор-2-морфолінопіримідину (у методиці 22) з використанням диметил-2-етилмалонату замість діетилмалонату. PX/MC (m/z): 262,1 (MH⁺), R_t 3,59 хвил.

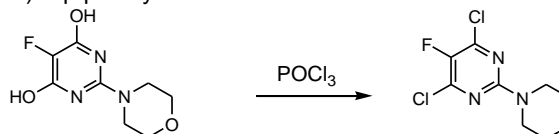
Методика 25

Синтез 5-фтор-2-морфолінопіримідин-4,6-діолу



Гідрид натрію (60% у маслі, 3,9 г, 96,5 ммоль) промивали гексанами в круглодонній колбі в атмосфері аргону та охолоджували в бані з води з льодом. Повільно додавали EtOH (100 мл). Отриману суміш нагрівали до КТ та перемішували протягом 30 хвил. До лужної суміші додавали діетил-2-фтормалонат (5,7 г, 32,2 ммоль), а потім морфоліноформамідінгідробромід (6,8 г, 32,2 ммоль). Суміш нагрівали при 90-95 °C при перемішуванні в атмосфері аргону. Через 12 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та EtOH видаляли у вакуумі. Отриману білу тверду речовину розчиняли у воді (25 мл) та концентрованою HCl підкисляли до pH = 3-4. Білий осад, що утворився, збирали на фільтрі Бюхнера, промивали водою (2 x 50 мл), на фільтрі сушили повітрям та сушили у вакуумі та одержували 5-фтор-2-морфолінопіримідин-4,6-діол (0,87 г, 12%). PX/MC (m/z): 216,0 (MH⁺), R_t 0,63 хвил.

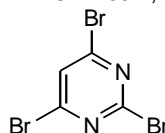
Синтез 4-(4,6-дихлор-5-фторпіримідин-2-іл)морфоліну



Суміш 5-фтор-2-морфолінопіримідин-4,6-діолу (0,87 г, 4,0 ммоль) та POCl₃ (10 мл) нагрівали при 120 °C протягом 16 год., потім охолоджували до КТ. Надлишок POCl₃ видаляли при зниженому тиску та одержували напіврідку речовину, що додатково сушили у вакуумі. Після 12 год. сушіння у вакуумі тверду речовину розчиняли в EtOAc (150 мл) та промивали насиченим розчином NaHCO₃ (60 мл). Тверду речовину, що утворилася при промиванні, відкидали з водним шаром. Органічний шар повторно промивали насиченим розчином NaHCO₃ (2 x 30 мл), сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали при зниженому тиску та одержували неочищений продукт. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішшю 25% EtOAc/гексан, та одержували 4-(4,6-дихлор-5-фторпіримідин-2-іл)морфолін (418 мг, 42%). PX/MC (m/z): 251,9 (MH⁺), R_t 3,22 хвил.

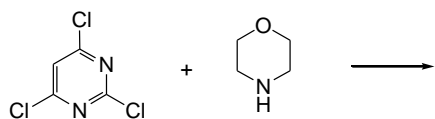
Методика 26

Синтез 2,4,6-трибромпіримідину



До суміші піримідин-2,4,6-(1H,3H,5H)-триону (2,66 г, 20,87 ммоль) та PBr₃ (25 г, 87,2 ммоль) у толуолі (35 мл) у колбі об'ємом 200 мл додавали N,N-диметиланілін (4,52 мл, 35,7 ммоль). Цегляно-червону суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 год.. За цей час утворювався двофазний розчин із червоною смолою на дні кол-

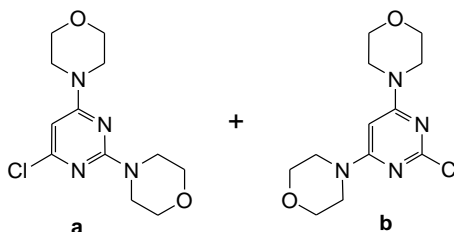
би та прозорою жовтою рідиною, що знаходиться над нею. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та жовтий органічний шар зливали. Червону смолу один раз промивали за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином NaHCO_3 (3× або до припинення виділення CO_2), H_2O (3×), сольовим



Розчин морфоліну (100 г; 1,15 моль; 5,3 екв.) у ТГФ (450 мл) охолоджували в бані з льодом. Протягом 30 хвил. додавали розчин 2,4,6-трихлорпіримідину (39,9 г; 217 ммоль; 1,0 екв.) у ТГФ (100 мл). Після додавання 2,4,6-трихлорпіримідину утворювалася велика кількість білого осаду та реакційна суміш швидко загущувалася. Суміші давали нагрітисся до температури навколишнього середовища та її механічно перемішували протягом 64 год. (кип'ятіння реакційної суміші зі зворотним холодильником після додавання 2,4,6-трихлорпіримідину приводило до завершення реакції за 60 хвил. Співвідношення а:б не мінялося). Потім суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали додатковою кількістю ТГФ (2 x 100 мл). Фільтрат концентрували на роторному випаровувачі. Додавали воду (600 мл) та отриману суспензію перемішували протягом 30 хвил. Тверду речовину виділяли фільтруванням, промивали додатковою кількістю води (2 x 100 мл) та сушили

розчином (2×) та сушили над Na_2SO_4 . Потім розчин концентрували та сушили у високому вакуумі та одержували 2,4,6-трибромпіримідин (5,40 г, 82%), що використовували без додаткового очищення. РХ/МС (m/z): 316,8/318,7 (MH^+), R_t 2,78 хвил.

Методика 27



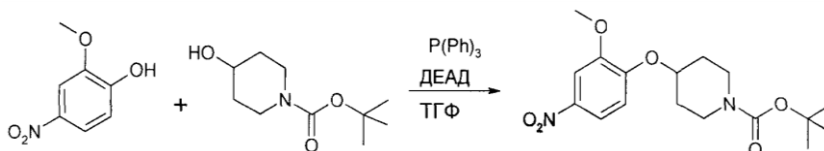
протягом ночі у вакуумі. Вихід а + b: 61,3 г (99%). По даним ВЕРХ продукт на 87% складався з а, а інше являло собою b.

31 г неочищеної твердої речовини розчиняли в 200 мл CH_2Cl_2 та вносили в 600 г сухого діоксиду кремнію в лійці з пористим скляним фільтром. Діоксид кремнію елюювали сумішшю 1:1 гексан : EtOAc та збирали 300 мл фракцій. Аналіз за допомогою ТШХ показував, що речовина а утримувалася у фракціях 1-7 та 4,6-диморфоліно-2-хлорпіримідин - у фракціях 6-10. Фракції 1-5 об'єднували та концентрували та одержували білу тверду речовину. Вихід: 28,2 г (По даним ВЕРХ продукт містив 98% речовини а).

Методика 28

Синтез 4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)аніліну

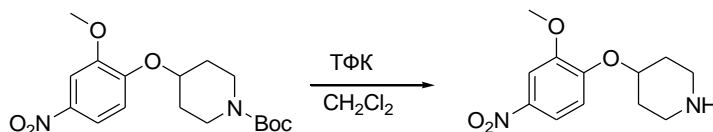
Синтез трет-бутил-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилату



До суміші трифенілфосфіну (3,10 г, 11,8 ммоль) та діетилазодикарбоксилату (2,06 г, 11,8 ммоль) в атмосфері N_2 у ТГФ (40 мл) додавали трет-бутил-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 9,94 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвил. додавали 2-метокси-4-нітрофенол (1,00 г, 5,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. та розчинник випарювали при зниженому тиску та одержували жовтогаряче мас-

ло. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші 25% EtOAc/гексан та одержували трет-бутил-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилат у вигляді бежевої твердої речовини (1,70 г, 82%). РХ/МС (m/z): 353,2 (MH^+), R_t 3,23 хвил.

Синтез 4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидину



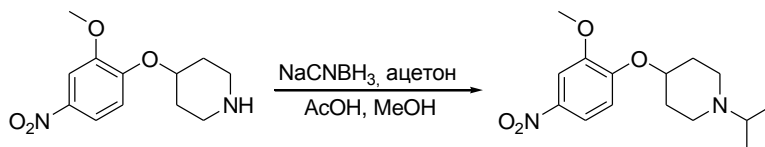
Трифтороцтову кислоту (5 екв.) додавали до розчину трет-бутил-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилату (200 мг,

0,57 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім розчинник випарювали, значення рН залишку до-

водили до 10 насиченим водним розчином Na_2CO_3 та екстрагували за допомогою EtOAc . Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та випарювали та одержували продукт, 4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин, у

вигляді світло-жовтої твердої речовини (137,3 мг, 96%). PX/MS (m/z): 253,2 (MH^+), R_t 1,81 хвил.

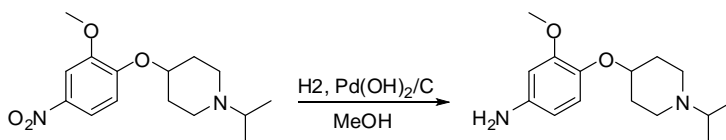
Синтез 1-ізопропіл-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидину



До 10% розчину оцтової кислоти в метанолі додавали 4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин (148 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.), безводний ацетон (5 екв.) та ціаноборогідрид натрію (1,5 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Додавали додаткову кількість безводного ацетону (5 екв.) та ціаноборогідриду натрію (1,5 екв.) та реакційну суміш перемішували протягом 24 год. Розчинник випарювали, значення рН залишку доводили до 10 водним розчином карбона-

ту натрію та екстрагували за допомогою EtOAc . Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та випарювали та одержували 1-ізопропіл-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин у вигляді жовтого масла (163 мг, 97%). PX/MS (m/z): 295,2 (MH^+), R_t 1,96 хвил.

Синтез 4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-3-метоксианіліну



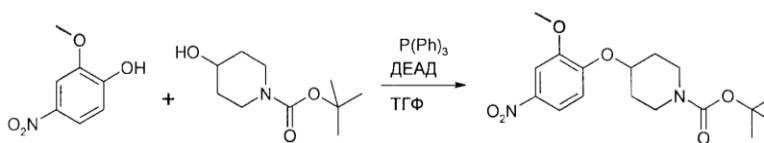
1-ізопропіл-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин (167 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в метанолі (20 мл) та поміщали в атмосферу азоту. Додавали каталітичну кількість 20% гідроксиду паладію на вугіллі та до колби для проведення реакції приєднували балон з воднем. Колбу п'ять разів продували воднем та перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали метанолом. Фільтрат випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали ацетоніт-

рил (10 мл), збовтували протягом 10 хвил. та зливали із плівки. Ацетонітриловий шар випарювали при зниженому тиску та одержували 4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)анілін у вигляді коричневого масла (131 мг, 87%). PX/MS (m/z): 265,2 (MH^+), R_t 0,33 хвил.

Методика 29

Синтез 4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-3-метоксианіліну;

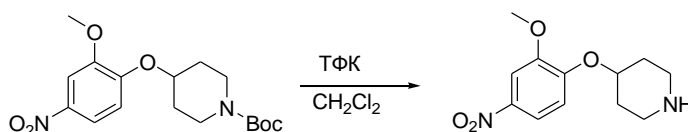
Синтез трет-бутил-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилату



В атмосфері N_2 до суміші трифенілфосфіну (3,10 г, 11,825 ммоль) та діетилазодикарбоксилату (2,06 г, 11,825 ммоль) у ТГФ (40 мл) додавали трет-бутил-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 9,937 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвил. додавали 2-метокси-4-нітрофенол (1,00 г, 5,912 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. та випарювали при зниженому тиску та одержували жовтогаряче масло.

Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші 25% EtOAc /гексан та одержували трет-бутил-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилат у вигляді бежевої твердої речовини (1,70 г, 82%). PX/MS (m/z): 353,2 (MH^+), R_t 3,23 хвил.

Синтез 4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидину



Трифтороцтову кислоту (5 екв.) додавали до

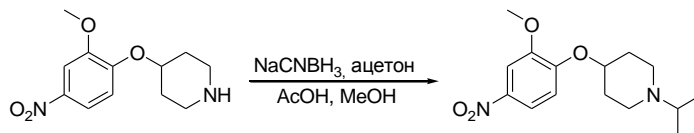
розчину

трет-бутил-4-(2-метокси-4-

нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,5676 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім розчинник випарювали, значення pH залишку доводили до 10 насиченим водним розчином Na_2CO_3 та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, су-

шили над сульфатом натрію та випарювали та одержували продукт, 4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин, у вигляді світло-жовтої твердої речовини (137,3 мг, 96%). PX/MC (m/z): 253,2 (MH^+), R_t 1,81 хвил.

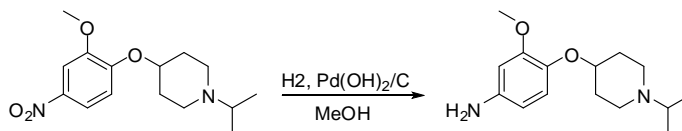
Синтез 1-ізопропіл-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидину



До 10% розчину оцтової кислоти в метанолі додавали 4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин (148 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.), безводний ацетон (5 екв.) та ціаноборогідрид натрію (1,5 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакція пройшла на 85%. Додавали додаткову кількість безводного ацетону (5 екв.) та ціаноборогідрид натрію (1,5 екв.) та перемішували протягом 24 год. Розчинник випарювали, значення pH залишку доводили до 10 карбонатом натрію та

екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та випарювали та одержували 1-ізопропіл-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин у вигляді жовтого масла (163 мг, 97%). PX/MC (m/z): 295,2 (MH^+), R_t 1,96 хвил.

Синтез 4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-3-метоксианіліну

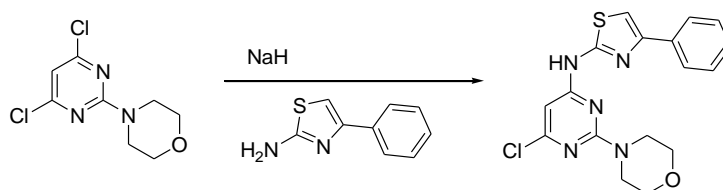


1-ізопропіл-4-(2-метокси-4-нітрофенокси)піперидин (167 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в 20 мл метанолу та поміщали в атмосферу азоту. Додавали каталітичну кількість 20% гідроксиду паладію на вугіллі та до колби для проведення реакції приєднували балон з воднем. Колбу п'ять разів продували воднем та перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали метанолом. Фільтрат випарювали при

зниженому тиску. До залишку додавали ацетонітрил (10 мл), збовтували протягом 10 хвил., та зливали із плівки. Ацетонітриловий шар випарювали при зниженому тиску та одержували 4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)анілін у вигляді коричневого масла (131 мг, 87%). PX/MC (m/z): 265,2 (MH^+), R_t 0,33 хвил.

Методика 30

Синтез N-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-фенілтіазол-2-аміну

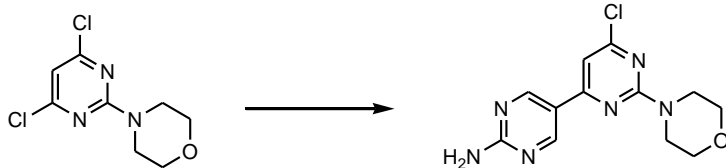


До розчину 4-фенілтіазол-2-аміну (374 мг, 2,1 ммоль) в 10 мл N,N-диметилацетаміду при кімнатній температурі додавали гідрід натрію (50 мг, 2,1 ммоль). Після перемішування суміші при цій температурі протягом 10 хвил., до реакційної суміші додавали дихлорид (470 мг, 2,0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год. до реакційної суміші додавали додаткову кількість гідриду натрію (50 мг, 2,1 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. та реакцію зупиняли за допомогою 5 мл водного розчину хлориду амонію. Отриману суміш екстрагували етилацетатом

(2 x 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), потім сушили над MgSO_4 , фільтрували та випарювали при зниженому тиску та одержували неочищений продукт, що очищали на колонці із силікагелем, елюючи етилацетатом та гексаном, та одержували N-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-фенілтіазол-2-амін. PX/MC (m/z): 374 та 376 (MH^+), R_t 3,40 хвил.

Приклад 1

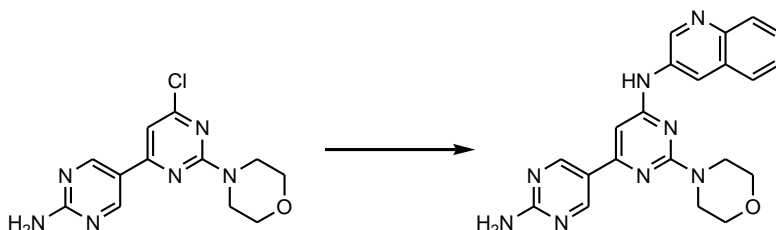
Одержання N-(6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-аміну



4,6-Дихлор-2-морфолінопіримідин (отриманий, як у методиці 22; 3,0 г, 12,9 ммоль) та 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-амін (3,43 г, 15,5 ммоль) розчиняли в ДМЕ (130 мл). Потім додавали водний розчин Na_2CO_3 (2 М, 32 мл, 64 ммоль) та реакційну суміш протягом декількох хвилин продували за допомогою N_2 . Потім додавали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (145 мг, 0,65 ммоль) та PPh_3 (339 мг, 1,29 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом 1 год. Реакційній суміші давали остудитися до кімнатної температури розчин зливали із твердого залишку та концентрували. Від твердого залишку, що утворилася, відокремлювали від водної фази. Водну фазу екстрагували за допомо-

гою EtOAc та цей органічний шар об'єднували з осадом. Видалення розчинника у вакуумі забезпечувало одержання твердого залишку, що розтирали приблизно з 20 мл EtOAc , фільтрували та випарювали при зниженому тиску та одержували шуканий продукт. Додаткову кількість продукту одержували шляхом концентрування маткового розчину та очищення твердого осаду шляхом розтирання з EtOAc . Дві порції об'єднували та одержували 1,98 г (52%) шуканого продукту. PX/MS (m/z): 293,1 (MH^+), R_t 1,92 хвил.

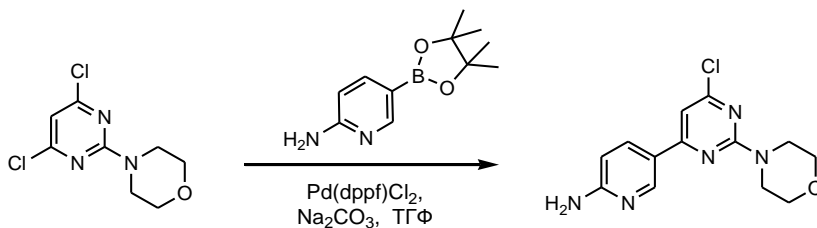
N-(6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-амін



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, БІНАФ, карбонат цезію, ТГФ (0,8 мл) змішували з 5-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)піримідин-2-аміном (1 екв.) та хіноліном-3-аміном (2 екв.). Суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням протягом 10 хвил. при 110 °С. Розчин фільтрували та концентрували при зниже-

ному тиску. PX/MS (m/z): 401,4 (MH^+).

Приклад 2
Одержання N-(6-(6-амінопіридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-аміну
5-(6-хлор-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-іламін



ТГФ (130 мл) та водний розчин Na_2CO_3 (2М, 40 мл, 80 ммоль) додавали в посудину високого тиску, що містить 4,6-дихлор-2-морфолінопіримідин (отриманий, як у методиці 22; 4,5 г, 19,2 ммоль) та 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін (4,7 г, 21,2 ммоль). Отриману суміш перемішували та продували аргонном протягом 1-2 хвил. Потім однією порцією додавали каталізатор, адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) з дихлорметаном (1,26 г, 1,54 ммоль). Після герметизації посудини для проведення реакції реакційну суміш нагрівали при 85 °С протягом 1 год. при перемішуванні. Після охолодження до КТ ТГФ видаляли при зниженому тиску та одержували в'язкий залишок. Додавали EtOAc (450 мл) та воду (50 мл). Після

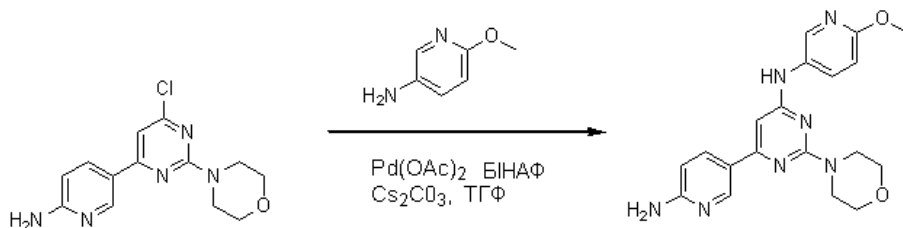
енергійного перемішування протягом 1-2 хвил. тверду речовину відфільтровували та промивали за допомогою EtOAc (100 мл). Органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaCl (1 × 50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали при зниженому тиску. Неочищену речовину додатково очищали за допомогою хроматографії на силікагелі та одержували 5-(6-хлор-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-іламін (2,48 г, 44%). PX/MS (m/z): 292,1 (MH^+), R_t 2,06 хвил.

[6-(6-амінопіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-(6-метоксипіридин-3-іл)-амін

99

96284

100



У скляній посудині високого тиску $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,0 мг, 0,0082 ммоль), БІНАФ (6,4 мг, 0,0102 ммоль), карбонат цезію (20,0 мг, 0,0615 ммоль) та ТГФ (0,8 мл) змішували та перемішували при кімнатній температурі протягом 1-3 хвил. До отриманої суміші додавали 5-(6-хлор-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-іамін (12,0 мг, 0,041 ммоль), а потім 6-метоксипіридин-3-іамін (10,2 мг, 0,082 ммоль). Складну посудину високого тиску герметизували та перемішували при 95 °C протягом 90 хвил. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Продукт очища-

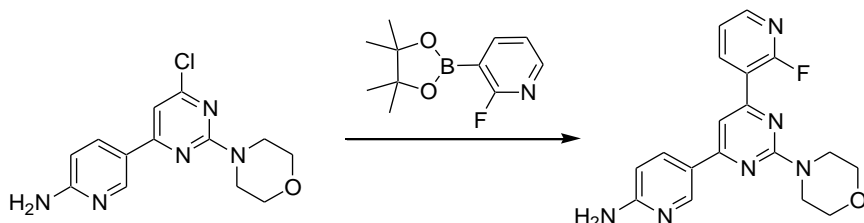
ли за допомогою препаративної ВЕРХ зі оберненою фазою та одержували [6-(6-амінопіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)-(6-метоксипіридин-3-іл)-амін (5,0 мг, 32%). РХ/МС (m/z): 380,1 (MH^+), R_t 1,82 хвил.

Приклад 3

Одержання

5-(6-[2-

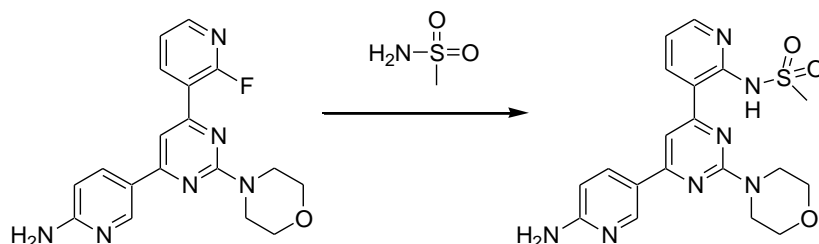
(метилсульфонамід)піридин]-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну
5-[6-(2-фторпіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-піридин-2-іамін



До розчину 5-(6-хлор-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-іаміну, отриманого, як у прикладі 2, (252 мг, 0,87 ммоль), та 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридину (183 мг, 1,30 ммоль) у ДМЕ (4 мл) додавали водний розчин Na_2CO_3 (2 М, 1 мл), а потім дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцен]паладію(II)-дихлорметан (71 мг, 0,087 ммоль). Суміш нагрівали мікрохвильовим опромінюванням протягом 20 хвил. при 120 °C. Водну фазу відо-

кремлювали від ДМЕ та екстрагували за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили, фільтрували та концентрували та одержували неочищений шуканий продукт, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ/МС (m/z): 353,3 (MH^+), 1,84 хвил.

N-[3-[6-(6-амінопіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]піридин-2-іл]-метансульфонамід

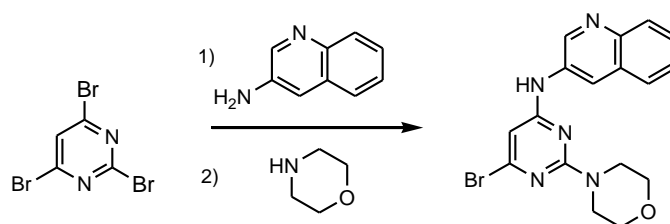


До розчину 5-[6-(2-фторпіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-піридин-2-іаміну (200 мг, 0,57 ммоль) та метансульфонаміду (216 мг, 2,3 ммоль) в NMP (8 мл) додавали Cs_2CO_3 (372 мг, 1,1 ммоль). Розчин нагрівали при 125 °C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фа-

зою та одержували шукану сполуку. РХ/МС (m/z): 428,3 (MH^+), R_t 1,80 хвил.

Приклад 4

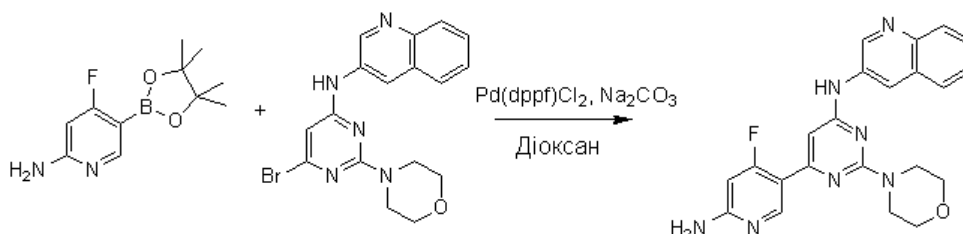
Одержання N-(6-(6-аміно-4-фторпіридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-аміну
N-(6-бром-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-амін



До розчину 2,4,6-трибромпіримідину (5,40 г, 17,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) додавали хінолін-3-амін, а потім ДІЕА (8,99 мл, 51,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 45 °С протягом ночі. Потім додавали морфолін (1,50 мл, 17,2 ммоль) та реакційну суміш продовжували нагрівати протягом 4 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували та розчиняли в EtOAc (приблизно 500 мл), органічний розчин промивали насиченим розчином NaHCO_3 (3×),

H_2O (2×), сольовим розчином (1×) та сушили над Na_2SO_4 . Потім розчин випарювали в присутності силікагелю та очищали за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , 15-25% EtOAc/гексани) та одержували N-(6-бром-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-амін. РХ/МС (m/z): 386,1 (MH^+).

N-(6-(6-аміно-4-фторпіридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-амін

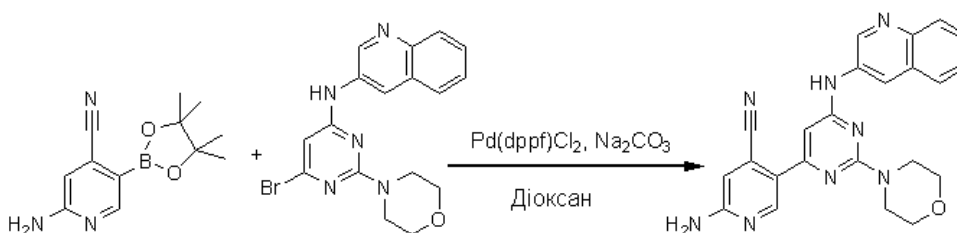


До розчину 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-аміну (отриманого, як показано в методиці 10) у діоксані (1,7 мл, 0,13 ммоль) в атмосфері аргону додавали N-(6-бром-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-амін (20 мг, 0,052 ммоль), адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)-дихлорметан (11 мг, 0,013 ммоль) та 2 М водяний розчин карбонату натрію (0,6 мл, 1,2 ммоль). Посудина високого тиску герметизували та реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 15 хвил. Неочищений продукт піддавали розподілу між EtOAc (30 мл) та насиче-

ним розчином бікарбонату натрію (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували N-(6-(6-аміно-4-фторпіридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)хінолін-3-амін у вигляді жовтої порошкоподібної речовини (14 мг, 26%). РХ/МС (m/z): 418,0 (MH^+), R_t 2,31 хвил.

Приклад 5

Одержання 2-аміно-5-[2-морфолін-4-іл-6-(хінолін-3-іламіно)-піримідин-4-іл]-ізонікотинонітрилу



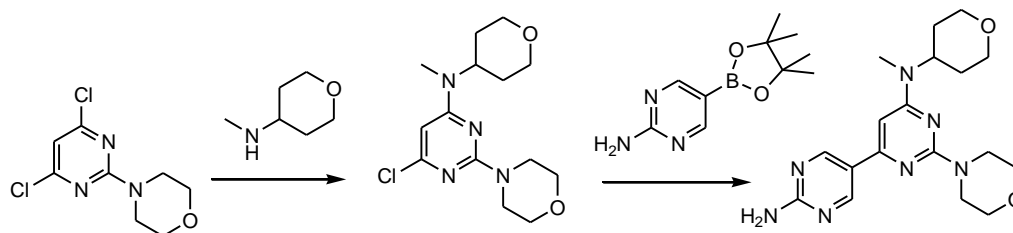
До розчину неочищеного 2-аміно-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-4-карбонітрилу (отриманого, як у методиці 11) (25 мг, 0,13 ммоль) у діоксані (1,8 мл) у посудині високого тиску, додавали (6-бром-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл-хінолін-3-іламін (19,4 мг, 0,05 ммоль) та водний розчин Na_2CO_3 (2 М, 0,6 мл, 1,2 ммоль). Після продувки реакційної суміші аргонem однією порцією додавали адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) з дихлорметаном (10,3 мг, 0,01 ммоль). Посудину високо-

го тиску герметизували та суміш нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 120 °С протягом 900 с. Неочищену суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували 2-аміно-5-[2-морфолін-4-іл-6-(хінолін-3-іламіно)-піримідин-4-іл]-ізонікотинонітрил (4,4 мг, 20%). РХ/МС (m/z): 425,0 (MH^+), R_t 2,03 хвил.

Приклад 6
Одержання

N⁶-метил-2-морфоліно-N⁶-

(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4,5'-бипіримідин-2',6-діаміну



N-метилтетрагідро-2Н-піран-4-амін

Тетрагідро-2Н-піран-4-амін (90 мг, 0,9 ммоль) додавали до розчину формальдегіду (37% водний розчин, 0,091 мл, 1,13 ммоль) та оцтової кислоти (0,162 мл) в ACN (0,8 мл). Після перемішування протягом 5 хвил. при КТ однією порцією додавали Na(CN)BH₃ (60 мг, 1,13 ммоль). Через 1 год. до реакційної суміші додавали надлишок Cs₂CO₃ до лужної реакції. Після перемішування протягом 15 хвил. реакційну суміш фільтрували для видалення твердих речовин та розчинник випарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт, N-метилтетрагідро-2Н-піран-4-аміну, використовували для наступного заміщення без додаткового очищення. РХ/МС (m/z): 116,1 (МН⁺), R_t 0,34 хвил.

6-Хлор-N-метил-2-морфоліно-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піримідин-4-амін

Неочищений N-метилтетрагідро-2Н-піран-4-амін (104 мг, 0,9 ммоль) розчиняли в NMP (0,8 мл). До цього розчину при кімнатній температурі додавали Cs₂CO₃ (366 мг, 1,13 ммоль) та 4-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)морфолін (отриманий, як у методиці 22) (80 мг, 0,34 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С. Через 90 хвил. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури фільтрували та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували 24

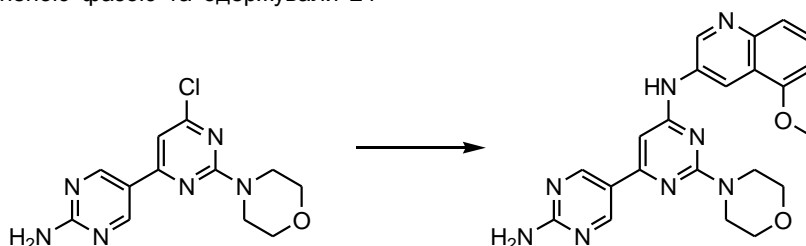
мг (23%) чистого 6-хлор-N-метил-2-морфоліно-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піримідин-4-аміну. РХ/МС (m/z): 313,2 (МН⁺), R_t 2,61 хвил.

N⁶-метил-2-морфоліно-N⁶-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4,5'-бипіримідин-2',6-діамін

До суміші, що продувають аргон, 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-аміну (42 мг, 0,19 ммоль), 6-хлор-N-метил-2-морфоліно-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піримідин-4-аміну (12 мг, 0,038 ммоль) у ТГФ (0,8 мл) та водного розчину Na₂CO₃ (2М, 0,27 мл) у посудині високого тиску однією порцією додавали адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) з дихлорметаном (8 мг, 0,0095 ммоль). Посудину високого тиску герметизували та суміш нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 120 °С протягом 600 с. Неочищену суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували N⁶-метил-2-морфоліно-N⁶-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4,5'-бипіримідин-2',6-діамін (4,6 мг, 32%). РХ/МС (m/z): 372,2 (МН⁺), R_t 1,76 хвил.

Приклад 7

Одержання N-(6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-5-метоксигінолін-3-аміну



Шукану сполуку одержували, як описано в прикладі 2: Pd(OAc)₂, БІНАФ, карбонат цезію, ТГФ (0,8 мл) змішували з 5-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)піримідин-2-аміном (1 екв.) та 5-метоксигінолін-3-аміном (2 екв.), що одержували, як показано в методиці 20. Суміш

нагрівали мікрохвильовим опромінюванням протягом 10 хвил. при 110 °С. Розчин фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою. РХ/МС (m/z): 431,2 (МН⁺), R_t 2,03 хвил.

105

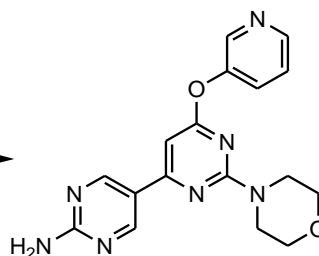
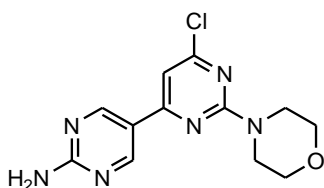
96284

106

Приклад 8
Одержання

5-(2-морфоліно-6-(піридин-3-

ілокси)піримідин-4-іл)піримідин-2-аміну



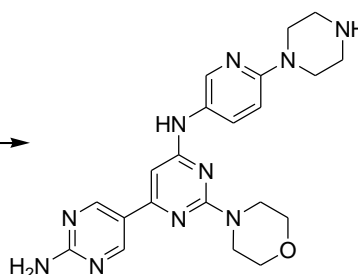
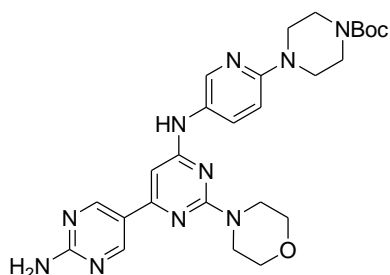
5-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)піримідин-2-амін (10 мг, 0,034 ммоль, отриманий, як у прикладі 1), трет-бутоксид калію (6 мг, 0,051 ммоль), піридин-3-ол (5 мг, 0,051 ммоль) та ДМСО (0,5 мл) об'єднували та нагрівали при 110 °С протягом 2 днів. Неочищений продукт безпосередньо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою та одержували 5-(2-

морфоліно-6-(піридин-3-ілокси)піримідин-4-іл)піримідин-2-амін (5,1 мг, 32%). РХ/МС (m/z): 352,1 (MH⁺), R_t 1,83 хвил.

Приклад 9

Одержання

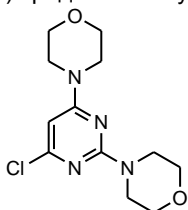
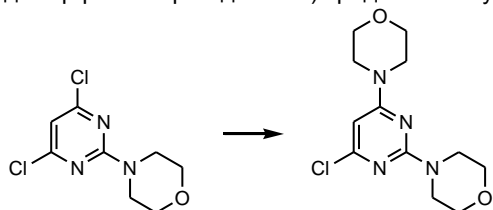
6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфоліно-N-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)піримідин-4-аміну



До трет-бутил-4-(5-(6-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іламіно)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (отриманого, як описано в прикладі 1 з 5-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)піримідин-2-аміну та наявного в продажі трет-бутил-4-(5-амінопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату, 30 мг, 0,06 ммоль) додавали 5 мл 4 н. HCl у діоксані. Після перемішування протягом 1 год. розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в суміші 3:1 ацетонітрилу та води та ліофілізували та одержували шуканий продукт РХ/МС (m/z): 435,2 (MH⁺), R_t 1,52 хвил.

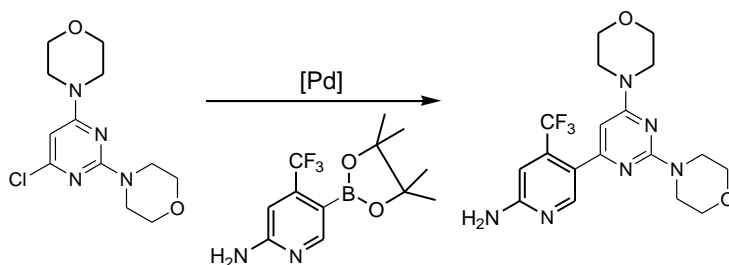
Приклад 10

Одержання 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну



До суспензії 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину (отриманого, як у методиці 22, 2,0 г, 8,54 ммоль) в NMP (14 мл) додавали триетиламін (1,43 мл, 10,25 ммоль). Гетерогенну суміш перемішували протягом 15 хвил., потім обробляли морфоліном (0,75 мл, 8,54 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником при 85 °С в атмосфері аргону протягом 2 год. розчин охолоджували, потім додавали до EtOAc (160 мл). Органічний розчин промивали за допомогою 25 мл насиченого розчину NaHCO₃ (2×), водою (2×) та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину розчиняли в 200 мл EtOAc та фільтрували через шар SiO₂, потім елюювали за допомогою EtOAc та одержували 2,2 г (93%) 2,4-диморфоліно-6-хлорпіримідину у вигляді майже білої твердої речовини. РХ/МС (m/z): 285,0 (MH⁺), ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,86 (s, 1H), 3,71-3,76 (m, 12H), 3,52-3,56 (m, 4H).

4-(Трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін

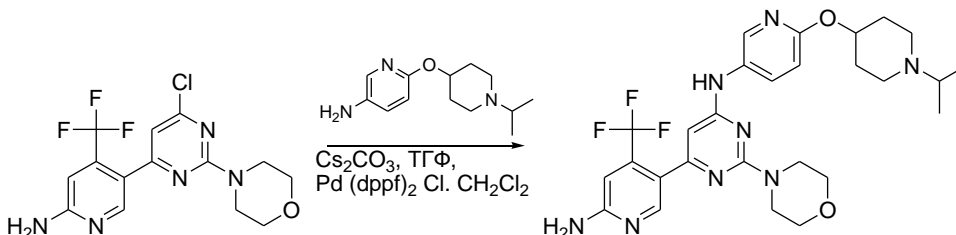


Через гетерогенну суміш 2,4-диморфоліно-6-хлорпіримідину (4,1 г, 14,3 ммоль) та 4-(трифторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-аміну (16,5 г, 57,3 ммоль) в 1,2-диметоксигетані та 2 М Na_2CO_3 (3:1) протягом 20 хвил. пропускали аргон. Додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) хлорид (292 мг, 0,36 ммоль) та скляну посудину високого тиску, що містить суміш, герметизували. Потім реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 15 год., охолоджували та розбавляли за допомогою EtOAc (300 мл). Органічний розчин промивали за допомогою 300 мл суміші вода: насичений розчин $\text{Na}_2\text{CO}_3:\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{конц.})} = 5:4:1$, потім насиченим розчином NH_4Cl та сольовим розчином (2×), сушили

над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на SiO_2 (50-90% EtOAc/гексани з додаванням 0,1% TEA (триетиламін)) та одержували 5,62 г (95%) 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну у вигляді майже білої твердої речовини. PX/MC (m/z): 411,3 (MH^+); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,77 (bs, 2H), 3,59 - 3,80 (m, 12H), 3,58 - 3,61 (m, 4H).

Приклад 11

Одержання N-(6-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)піридин-3-іл)-6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-аміну

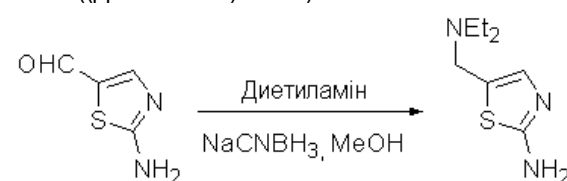


N-(6-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)піридин-3-іл)-6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-амін синтезували за загальною методикою проведення реакції Бухвальда, описаною в прикладі 2, за реакцією 6-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)піридин-3-аміну (отриманий, як у методиці 16) з 5-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)піридином-2-аміном. PX/MC (m/z): 559,2 (MH^+), R_t 1,92 хвил. ^1H ЯМР (DMSO): δ 10,27 (1H, bs, NH); 8,41 (1H, bs); 8,17 (1H, s); 7,98 й 7,94 (1H, 2 широкі дублети, $J = 9,0$ Гц, 2 конформери); 6,97 (1H, s); 6,90 та 6,84 (1H, 2 дублети, $J = 9,0$ Гц, 2 конформери); 6,23 (1H, bs); 5,25 та 5,15 (1H, 2 мультиплети, 2 конформери); 3,66 (8H, bs); 3,44 (1H, m); 3,35 (2H, m); 3,10 (2H, m); 2,22 (2H, m); 2,03 (2H, m); 1,27 (6H, дублети, що перекриваються внаслідок наявності конформерів, скидається на триплет, $J = 5,7$ Гц).

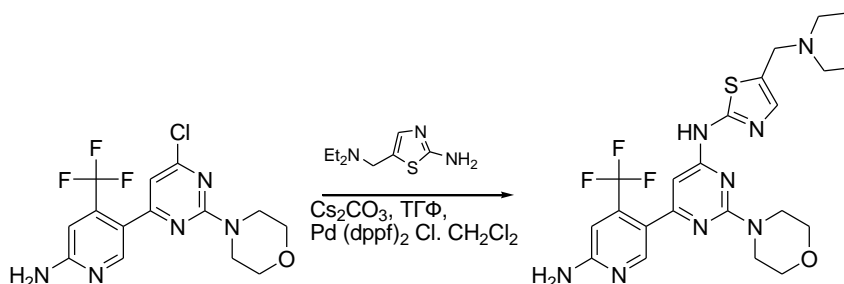
Приклад 12

Одержання N-(5-((діетиламіно)метил)тіазол-2-

іл)-6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-аміну



2-Амінотіазол-5-карбальдегід (1 екв.) при перемішуванні додавали до розчину діетиламіну (4 екв.) у безводному MeOH при 0 °C. Потім при 0 °C порціями додавали ціаноборогідрид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 10 год. Потім реакцію зупиняли за допомогою H_2O та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 та концентрували та одержували в'язке коричневе масло. PX/MC (m/z): 186,2 (MH^+), R_t 0,33 хвил.

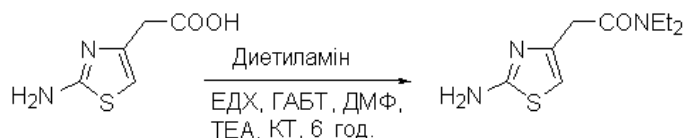


Шукану сполуку синтезували за загальною методикою, наведеною в прикладі 2. РХ/МС (m/z): 509,2 (MH⁺), R_t 1,98 хвил. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 11,0 (2H, bs, NH₂), 8,17 (1H, s); 7,63 (1H, s); 7,08 (1H, bs), 6,40 (1H, s); 4,48 (2H, bd, J = 4,2 Гц); 3,80 (4H, m); 3,68 (4H, m); 3,03 (4H, bq, J = 6,9 Гц); 1,30 (6H,

t, J = 6,9 Гц).

Приклад 13

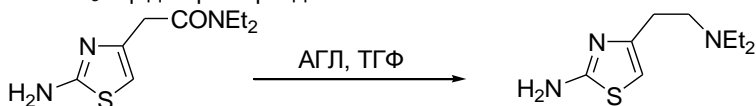
Синтез 6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-N-(4-(2-(діетиламіно)етил)-тіазол-2-іл)-2-морфолінопіримідин-4-аміну
2-(2-амінотіазол-4-іл)-N,N-діетилацетамід



Суміш 2-(2-амінотіазол-4-іл)оцтової кислоти (1 екв.), ГАБТ (1 екв.), ЕДХ (етилендихлорид) (1,1 екв.), ТЕА (1 екв.) та HNEt₂ (1 екв.) у ДМА (диметилацетамід) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Потім реакцію зупиняли за допомогою H₂O та концентрували. Залишок при перемішуванні розчиняли в 4:1 суміші EtOAc та насиченого розчину NaHCO₃. Ці дві фази розділя-

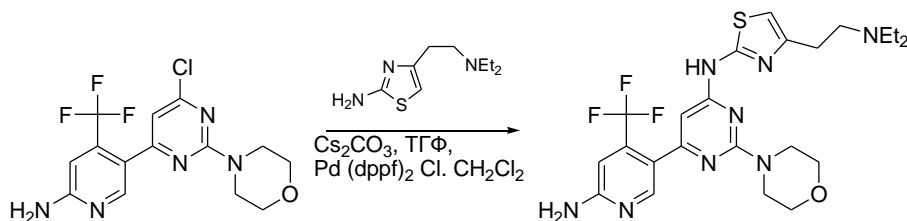
ли та органічний розчин промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували досуха. Отриману тверду речовину двічі промивали за допомогою Et₂O та сушили та одержували шуканий продукт у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (m/z): 214,0 (MH⁺), R_t 1,13 хвил.

4-(2-(Діетиламіно)етил)тіазол-2-амін



Суспензію 2-(2-амінотіазол-4-іл)-N,N-діетилацетаміду (1 екв.) у ТГФ при енергійному перемішуванні при 0 °С по краплях додавали до суспензії АГЛ (алюмогідрид літію) (1 екв.) у ТГФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім отриману суміш охолоджували до 0 °С та по краплях додавали 1 частину H₂O, а потім 1 частину 10% NaOH та на закінчення

3 частини H₂O. Суміш перемішували протягом 10 хвил., фільтрували та твердий залишок промивали за допомогою ТГФ. Фільтрат збирали та концентрували досуха. Отриману неочищену речовину двічі промивали за допомогою Et₂O та сушили та одержували в'язке коричневе масло. РХ/МС (m/z): 200,1, (MH⁺), R_t 0,34 хвил.



Шукану сполуку синтезували за загальною методикою, наведеною в прикладі 2. РХ/МС (m/z): 523,1 (MH⁺), R_t 2,11 хвил. ¹H-ЯМР (ДМСО): δ 8,15 (1H, s); 7,08 (1H, s); 6,96 (1H, s); 6,38 (1H, s); 3,78 (4H, m); 3,65 (4H, m); 3,31 (2H, m); 3,13 (4H, q, J =

7,2 Гц); 3,02 (2H, m); 1,20 (6H, t, J = 7,2 Гц).

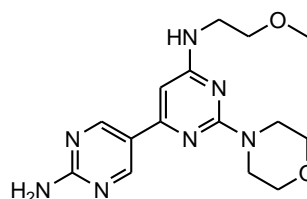
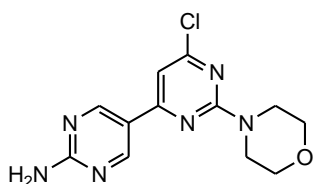
Приклад 14

Одержання N⁶-(2-метоксиетил)-2-морфоліно-4,5'-біпіримідин-2',6'-діаміну

111

96284

112

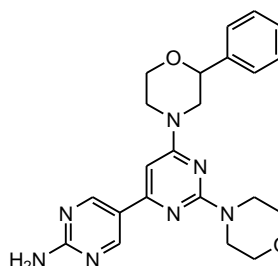
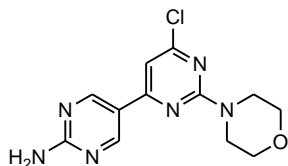


Суміш, що продувають аргонном, 6-хлор-2-морфоліно-4,5'-біпіримідин-2'-аміну (10 мг, 0,03 ммоль) та 2-метоксиетанаміну (0,018 мл, 0,20 ммоль) в NMP (0,8 мл), що знаходиться в посудині високого тиску, протягом 1000 с. нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 155 °С. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою пре-

паративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували N⁶-(2-метоксиетил)-2-морфоліно-4,5'-біпіримідин-2',6'-діаміну у вигляді солі із ТФК (4,0 мг, 30%). РХ/МС (m/z): 332,2 (МН⁺), R_t 1,44 хвил.

Приклад 15

Одержання 2-морфоліно-6-(2-фенілморфоліно)-4,5'-біпіримідин-2'-аміну

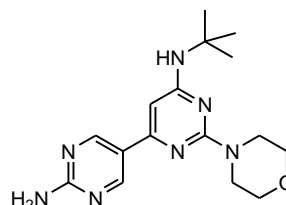
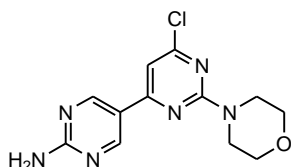


Суміш, що продувають аргонном, 6-хлор-2-морфоліно-4,5'-біпіримідин-2'-аміну (10 мг, 0,03 ммоль), Cs₂CO₃ (27 мг, 0,09 ммоль) та 2-фенілморфоліну (11 мг, 0,068 ммоль) в NMP (0,5 мл), що знаходиться в посудині високого тиску, протягом 600 с. нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 170 °С. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ

зі зверненою фазою та одержували 2-морфоліно-6-(2-фенілморфоліно)-4,5'-біпіримідин-2'-аміну у вигляді солі із ТФК (7,2 мг, 45%). РХ/МС (m/z): 420,1 (МН⁺), R_t 2,20 хвил.

Приклад 16

Одержання N⁶-трет-бутил-2-морфоліно-4,5'-біпіримідин-2',6'-діаміну

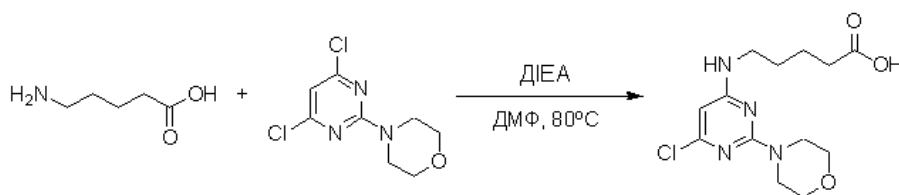


Суміш, що продувають аргонном, 6-хлор-2-морфоліно-4,5'-біпіримідин-2'-аміну (10 мг, 0,03 ммоль) та трет-бутиламіну (12,5 мг, 0,17 ммоль) в NMP (0,5 мл), що знаходиться в посудині високого тиску, протягом 800 сек. нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 175 °С. До реакційної суміші додавали додаткова кількість трет-бутиламіна (50 мг, 0,68 ммоль). Реакційну суміш повторно нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 175 °С протягом 800 сек. та ще раз при 175 °С протягом 800 сек. до вичерпування вихідної речовини. Неочищену суміш фільтрували. Неочищений продукт

очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували N⁶-трет-бутил-2-морфоліно-4,5'-біпіримідин-2',6'-діамін у вигляді солі із ТФК (0,9 мг, 7%). РХ/МС (m/z): 330,2 (МН⁺), R_t 1,96 хвил.

Приклад 17

Одержання 1-(2-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іл)піперидин-2-ону 5-(2-хлор-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)пентанова кислота



5-Амінопентанову кислоту (140 мг, 1,19 ммоль), 4-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)морфолін (отриманий, як у методиці 22; 234 мг, 1,0 ммоль) та DIEA (0,530 мл, 3,0 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (6 мл). Розчин реакційної суміші перемішували при 40 °С протягом 40 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) та промивали за допомогою 0,5 М HCl (40 мл), водою (40 мл), сольовим розчином (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали та

одержували тверду речовину. Неочищений продукт хроматографували на колонці із силікагелем при елюванні за допомогою 80% EtOAc у гексані та одержували 5-(2-хлор-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)пентанову кислоту у вигляді білої твердої речовини (190 мг, 60%). РХ/МС (m/z): 315,0 (M⁺), R_f 1,79 хвил.

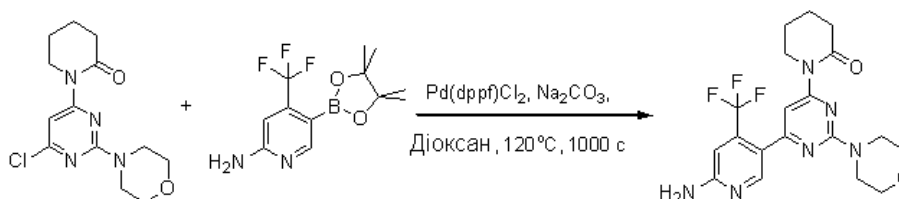
1-(2-хлор-6-морфолінопіримідин-4-іл)піперидин-2-он



До розчину HATU (304 мг, 0,8 ммоль), ГАБТ (82 мг, 0,6 ммоль) та DIEA (0,209 мл, 1,2 ммоль) у хлороформі (20 мл) в атмосфері аргону повільно додавали розчин 5-(2-хлор-6-морфолінопіримідин-4-іламіно)пентанової кислоти (190 мг, 0,6 ммоль) у хлороформі (10 мл). Розчин реакційної суміші перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Після завершення реакції розчин випарювали досуха та одержували білу тверду речовину, що

хроматографували на колонці із силікагелем при елюванні сумішшю 40% EtOAc/гексан та одержували 1-(2-хлор-6-морфолінопіримідин-4-іл)піперидин-2-он у вигляді білої твердої речовини (62 мг, 35%). РХ/МС (m/z): 297,0 (M⁺), R_f 2,74 хвил.

1-(2-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іл)піперидин-2-он



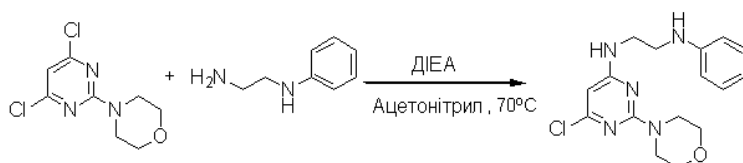
До суспензії 1-(2-хлор-6-морфолінопіримідин-4-іл)піперидин-2-ону (16 мг, 0,05 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил)піридин-2-аміну (отриманого як у методиці 4; 23 мг, 0,08 ммоль) та адукту дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) з дихлорметаном (8 мг, 0,009 ммоль) у діоксані (1,1 мл) в атмосфері аргону додавали 2 М водний розчин карбонату натрію (0,4 мл, 0,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим опромінюванням протягом 1000 сек. при 120 °С. Неочищений продукт піддавали розподілу між EtOAc (30 мл) та насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували

при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували 1-(2-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-6-морфолінопіримідин-4-іл)піперидин-2-он у вигляді жовтої порошкоподібної речовини (8,8 мг, 42%). РХ/МС (m/z): 423,0 (M⁺), R_f 2,25 хвил.

Приклад 18

Одержання 1-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-3-фенілімідазолідин-2-ону

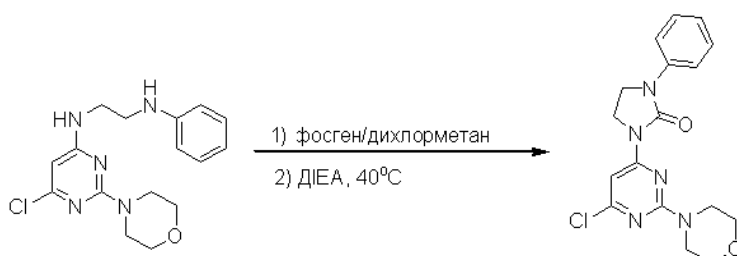
N¹-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-N²-фенілетан-1,2-діамін



До розчину 4-(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)морфоліну (отриманого як описано в методиці 22; 932 мг, 4,0 ммоль) та DIEA (0,7 мл, 4,0 ммоль) в ACN (40 мл) повільно додавали нерозбавлений N¹-фенілетан-1,2-діамін (0,523 мл, 4,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70-80 °С в атмосфері азоту. Через 20 год. реакційну суміш охолоджували та розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт піддавали розподілу між EtOAc (120 мл) та 0,1 М NaHCO₃ (50 мл). Ор-

ганічний шар промивали додатковою кількістю 0,1 М NaHCO₃ (2×50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили, фільтрували та концентрували та одержували N¹-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-N²-фенілетан-1,2-діамін, у вигляді майже білої твердої речовини (1,29 г, 96%). PX/MC (m/z): 334,0 (MH⁺), R_t 1,94 хвил.

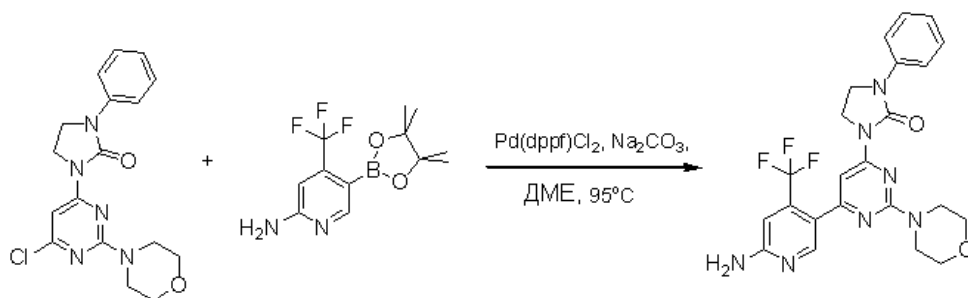
1-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-3-фенілімідазолідин-2-он



До розчину N¹-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-N²-фенілетан-1,2-діаміну (100 мг, 0,3 ммоль) у ДХМ (15 мл) при 0 °С в атмосфері азоту повільно додавали розчин фосгену в толуолі (1,89 М, 0,32 мл, 0,6 ммоль). Через 20 хвил. реакційній суміші давали нагрітись до КТ. Через 18 год. додавали DIEA (0,42 мл, 2,4 ммоль) та розчин реакційної суміші нагрівали при 40-50 °С протягом 40 год. Реакційну суміш випарювали при зниженому тиску

та неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 70% EtOAc/гексан, та одержували 1-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-3-фенілімідазолідин-2-он у вигляді білої твердої речовини (94 мг, 87%). PX/MC (m/z): 360,1 (MH⁺), R_t 3,41 хвил.

1-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-3-фенілімідазолідин-2-он



До суспензії 1-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-3-фенілімідазолідин-2-ону (18 мг, 0,05 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил)-піридин-2-аміну (отриманого як описано в методиці 4; 18 мг, 0,06 ммоль) та адукту дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) з дихлорметаном (3,2 мг, 0,004 ммоль) у ДМЕ (1,2 мл) в атмосфері аргону додавали 2 М водний розчин карбонату натрію (0,4 мл, 0,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 5 год. Неочищений продукт піддавали розподілу між EtOAc (30 мл) та насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували

та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та одержували 1-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-3-фенілімідазолідин-2-он у вигляді блідо-жовтої порошкоподібної речовини (8,4 мг, загальний вихід 35%). PX/MC (m/z): 448,1 (MH⁺), R_t 3,29 хвил.

Приклад 19

Одержання

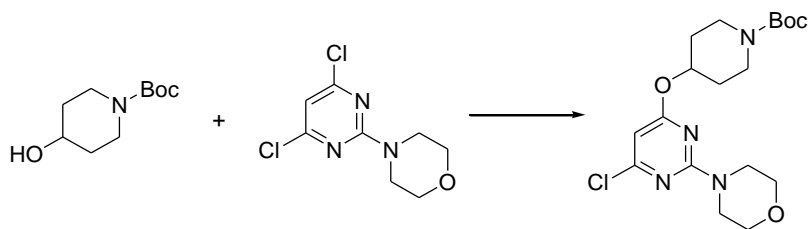
1-(4-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-іл)етанону

Стадія 1: Алкоксилування 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину

117

96284

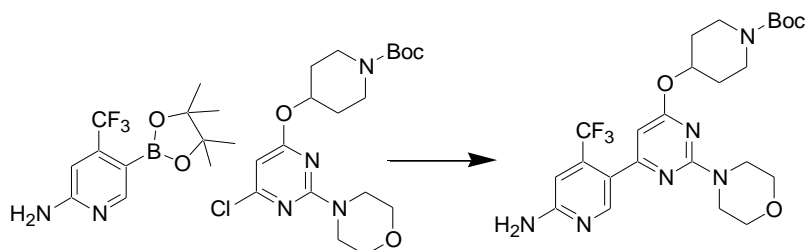
118



До розчину N-Бос-4-гідроксипіперидину (2,58 г, 12,81 ммоль) у тетрагідрофурани при 0 °С в атмосфері аргону додавали гідрид натрію (60%, 512 мг, 12,81 ммоль). Після перемішування протягом 20 хвил. шприцом додавали розчин 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину (2,0 г, 8,54 ммоль) у тетрагідрофурани (20 мл). Розчин перемішували протягом 14 год. и в цей час баня з льодом нагрівалася до кімнатної температури. Потім реакцію зупиняли водою (2 мл) та реакційну суміш піддавали розподілу між EtOAc (350 мл) та насиченим розчином Na_2CO_3 (75 мл). Органічний шар відокремлювали,

промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та залишок очищали за допомогою хроматографії на SiO_2 (15-20% EtOAc у гексанах) та одержували трет-бутил-4-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (2,64 г, 77%). PX/MC (m/z): 399,1 (MH^+). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,00 (s, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,74 (s, 8H), 3,64 - 3,74 (m, 2H), 3,28 - 3,38 (m, 2H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

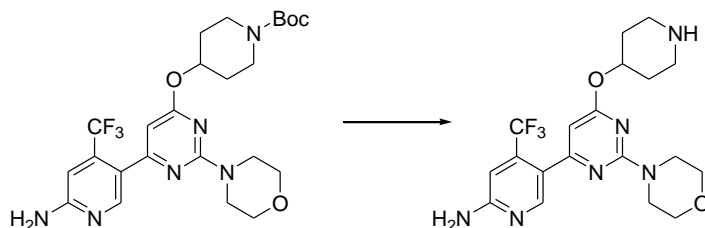
Стадія 2: Реакція Судзукі 2-морфоліно-4-алкоксизаміщеного 6-хлорпіримідину



Суміш трет-бутил-4-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (250 мг, 0,63 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)-4-(трифторметил)піридин-2-аміну (отриманого як у методиці 4, 325 мг, 1,13 ммоль) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25,6 мг, 0,031 ммоль) у суміші диметоксигексан/2 M Na_2CO_3 (3:1, 8 мл) нагрівали мікрохвильовим опромінюванням протягом 15 хвил. при 120 °С. Реакційну суміш піддавали розподілу між

EtOAc (200 мл) та насиченим розчином Na_2CO_3 (50 мл), органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищували за допомогою хроматографії на SiO_2 (50-75% EtOAc/гексани) та одержували продукт у вигляді білої твердої речовини (207 мг, 63%). PX/MC (m/z): 525,2 (MH^+).

Стадія 3: Гідроліз захисної групи N-Бос



Суміш трет-бутил-4-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (649 мг, 1,24 ммоль) та суміші та 4 M HCl/діоксан (15 мл, 60 ммоль) витримували при кімнатній температурі протягом 14 год. Після видалення летких

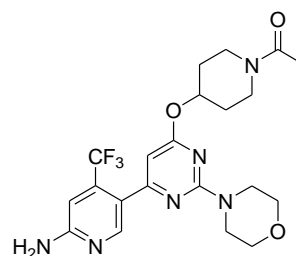
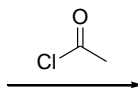
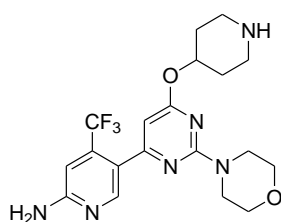
речовин у вакуумі додавали діетиловий ефір (50 мл), речовину обробляли ультразвуком та концентрували та одержували біс-HCl сіль шуканого продукту у вигляді майже білої твердої речовини. PX/MC (m/z): 425,1 (MH^+).

Стадія 4: Ацилювання

119

96284

120

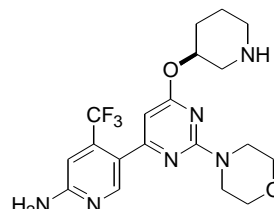
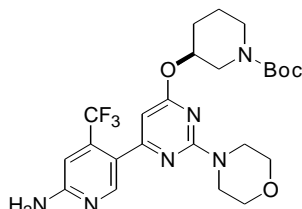
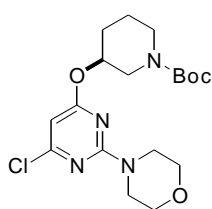


До розчину 4-(трифторметил)-5-(2-морфоліно-6-(піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл)піридин-2-аміну в NMP додавали діізопропілетиламін (5 екв.) та ацетилхлорид (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та потім безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою та ліофілізували та одержували сіль продукту із ТФК. Альтернативно, після обробки за допомогою ВЕРХ зі зверненою

фазою вільну основу продукту можна було виділити після екстракції за допомогою EtOAc, підлужування та наступного сушіння над Na_2SO_4 та видалення летких речовин у вакуумі. РХ/МС (m/z): 467,1 (MH^+).

Приклад 20

Одержання 5-(6-((S)-піперидин-3-ілокси)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-2-аміну

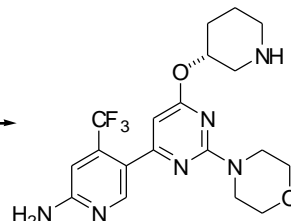
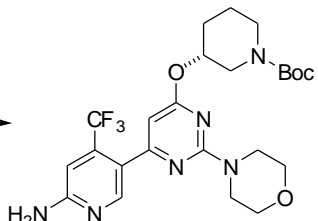
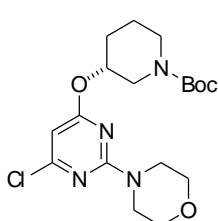


(S)-трет-бутил морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилат одержували, як у прикладі 19, стадія 1, шляхом алкоксилювання 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину (87%). РХ/МС (m/z): 399,1 (MH^+). Проміжний продукт, що містить захисну групу Boc, одержували за реакцією Судзукі, як показано на стадії 2 прикладу 19, та очищали за допомогою хроматографії на SiO_2 (30-60% EtOAc/гексани;

78%). РХ/МС (m/z): 526,0 (MH^+). Шукану сполуку одержували шляхом відщиплення захисної групи N-Boc, як показано на стадії 3 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 425,1 (MH^+).

Приклад 21

Одержання 5-(6-((R)-піперидин-3-ілокси)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-2-аміну



(R)-Трет-бутил морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилат одержували, як у прикладі 19, стадія 1, шляхом алкоксилювання 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину (82%). РХ/МС (m/z): 399,1 (MH^+). Проміжний продукт, що містить захисну групу Boc, одержували за реакцією Судзукі, як показано на стадії 2 прикладу 19, та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (30-60%

EtOAc/гексани, 54%). РХ/МС (m/z): 526,0 (MH^+). Шукану сполуку одержували шляхом відщиплення захисної групи N-Boc, як показано на стадії 3 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 425,1 (MH^+).

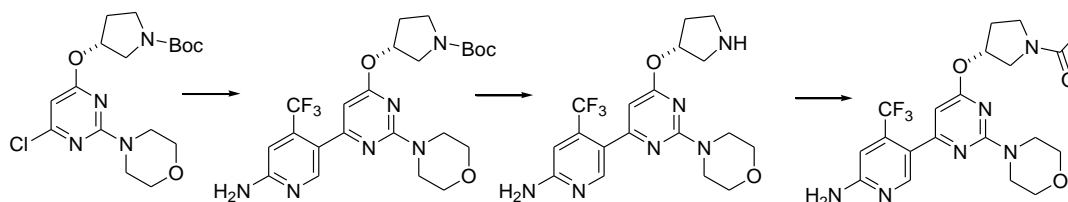
Приклад 22

Одержання 1-((R)-3-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл)етанону

121

96284

122



(R)-Трет-бутил 3-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбоксилат одержували, як у прикладі 19, стадія 1, шляхом алкоксилювання 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину (41%). РХ/МС (m/z): 385,0 (МН⁺).

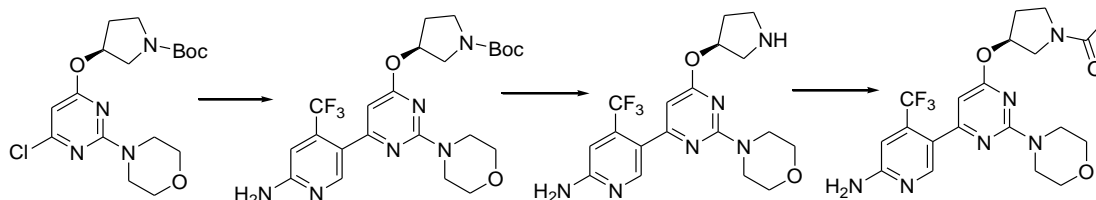
Проміжний продукт, що містить захисну групу Вос, одержували за реакцією Судзукі, як показано на стадії 2 прикладу 19, та очищали за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою та виділяли у вигляді вільної основи після екстракції за допомогою EtOAc, проведеної після підлучування (71%).

РХ/МС (m/z): 511,0 (МН⁺). Відщиплення захисної групи N-Вос проводили, як показано на стадії 3 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 411,0 (МН⁺). Шукану сполуку одержували, як на стадії 4 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 453,1 (МН⁺), R_t 2,18.

Приклад 23

Одержання

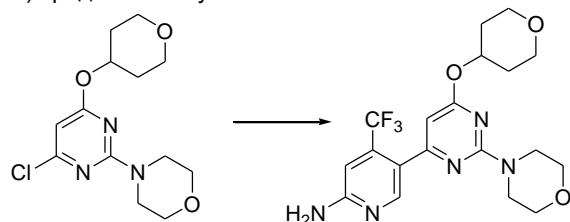
1-((S)-3-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піролідин-1-іл)етанону



(S)-Трет-бутил 3-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піролідин-1-карбоксилат одержували відповідно до прикладу 19, стадія 1, шляхом алкоксилювання 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину (99%). РХ/МС (m/z): 385,0 (МН⁺). Проміжний продукт, що містить захисну групу Вос, одержували за реакцією Судзукі, як показано на стадії 2 прикладу 19, очищали за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою та виділяли у вигляді вільної основи після екстракції за допомогою EtOAc, проведеної після підлучування (72%). РХ/МС (m/z): 511,0 (МН⁺). Захисну групу N-Вос відщеплювали, як показано на стадії 3 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 411,0 (МН⁺). Шукану сполуку одержували, як на стадії 4 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 453,1 (МН⁺), R_t 2,18.

Приклад 24

Одержання 4-(трифторметил)-5-(2-морфоліно-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-піримідин-4-іл)піридин-2-аміну

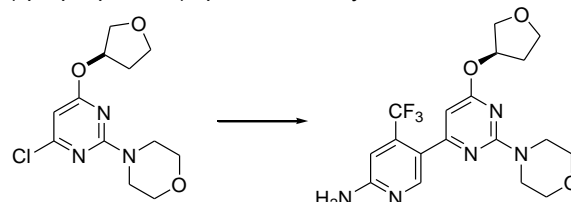


4-(4-хлор-6-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)піримідин-2-іл)морфолін одержували відповідно до прикладу 19, стадія 1, шляхом алкоксилювання 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину 4-гідрокситетрагідропіраном (80%). РХ/МС (m/z): 300,1 (МН⁺). Шукану сполуку одержували за реакцією Судзукі, як показано на стадії 2 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 426,1 (МН⁺), R_t 2,26 хвил.

Приклад 25

Одержання

5-(6-((R)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-2-аміну

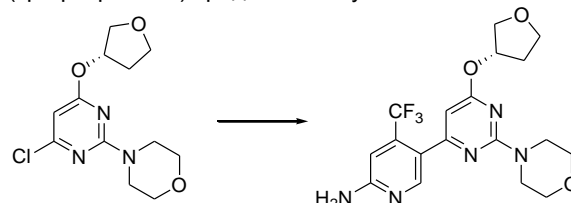


(R)-4-(4-хлор-6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)піримідин-2-іл)морфолін одержували відповідно до прикладу 19, стадія 1, шляхом алкоксилювання 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину (R)-3-гідрокситетрагідрофураном (81%). РХ/МС (m/z): 286,1 (МН⁺). Шукану сполуку одержували за реакцією Судзукі, як показано на стадії 2 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 412,1 (МН⁺).

Приклад 26

Одержання

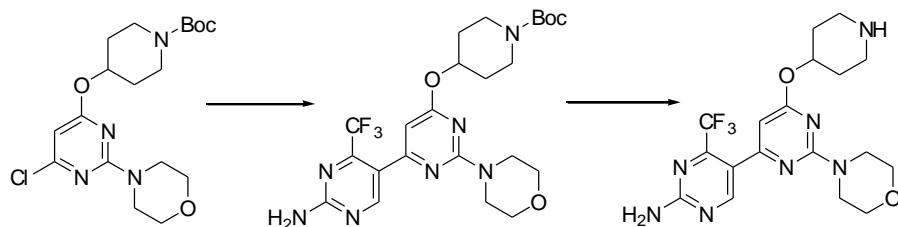
5-(6-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-2-аміну



(S)-4-(4-хлор-6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)піримідин-2-іл)морфолін одержували відповідно до прикладу 19, стадія 1, шляхом алкоксилювання 2-морфоліно-4,6-дихлорпіримідину (S)-3-гідрокситетрагідрофураном (85%). РХ/МС (m/z):

286,1 (МН⁺). Шукану сполуку одержували за реакцією Судзукі, як показано на стадії 2 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 412,1 (МН⁺).

Приклад 27



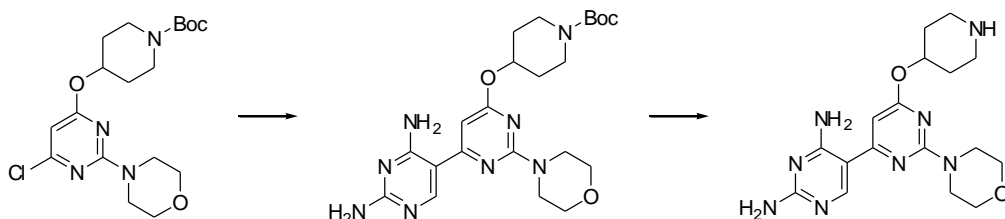
Трет-бутил-4-(6-(2-аміно-4-(трифторметил)піримідин-5-іл)-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилат одержували за реакцією Судзукі трет-бутил-4-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилату, як показано на стадії 2 прикладу 19, з 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл))-4-(трифторметил)-піримідин-2-іламіном (отриманим як у методиці 5). Неочище-

Одержання 4-(трифторметил)-5-(2-морфоліно-6-(піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл)піримідин-2-аміну

ний продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (30-50% EtOAc/гексани) (63%). РХ/МС (m/z): 526,0 (МН⁺). Шукану сполуку одержували шляхом відщеплення захисної групи N-Boc, як показано на стадії 3 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 426,0 (МН⁺).

Приклад 28

Одержання 5-(2-морфоліно-6-(піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл)піримідин-2,4-діаміну

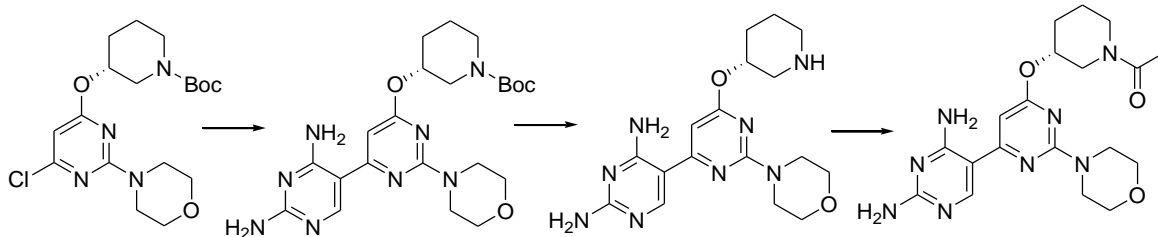


Трет-бутил-4-(6-(2,4-діамінопіримідин-5-іл)-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)-піперидин-1-карбоксилат одержували за реакцією Судзукі трет-бутил-4-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилату, як показано на стадії 2 прикладу 19, з 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2,4-діаміном (отриманим як у методиці 7). Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою та виділяли у вигляді вільної основи після екстракції

за допомогою EtOAc, проведеної після підлужування (70%). РХ/МС (m/z): 473,1 (МН⁺). Шукану сполуку одержували шляхом відщеплення захисної групи N-Boc, як показано на стадії 3 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 373,0 (МН⁺).

Приклад 29

Одержання 1-((R)-3-(6-(2,4-діамінопіримідин-5-іл)-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-іл)етанолу

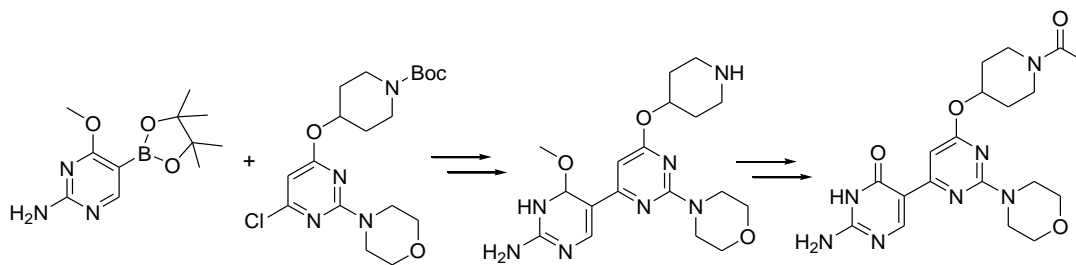


(R)-Трет-бутил 3-(6-(2,4-діамінопіримідин-5-іл)-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)-піперидин-1-карбоксилат одержували за реакцією Судзукі 4-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилату, як показано на стадії 2 прикладу 19, з 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2,4-діаміном. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою та виділяли у вигляді вільної основи після екстракції за допомогою EtOAc, проведеної після підлу-

жування (77%). РХ/МС (m/z): 473,1 (МН⁺). Захисну групу N-Boc відщеплювали, як показано на стадії 3 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 373,0 (МН⁺). Шукану сполуку синтезували, як показано на стадії 4 прикладу 19. РХ/МС (m/z): 460,1 (МН⁺), R_t 2,51.

Приклад 30

Одержання 2-аміно-5-(2-морфоліно-6-(N-ацилпіперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл)піримідин-4(3H)-ону

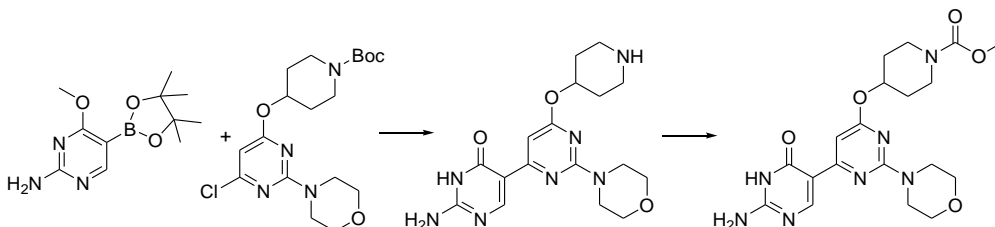


Суміш трет-бутил-4-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбоксилату (500 мг, 1,26 ммоль), 4-метокси-2-амінопіримідилборонного складного ефіру (отриманого як у методі 8, 630 мг, 2,51 ммоль) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (51 мг, 0,063 ммоль) у диметоксиетані та 2 М Na_2CO_3 (3:1, 12 мл) протягом 15 хвил. нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 120 °С. Реакційну суміш піддавали розподілу між EtOAc (200 мл) та насиченим розчином Na_2CO_3 (50 мл), органічний шар відокремлювали та промивали сольовим розчином (50 мл). Об'єднані водні шари додатково екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл) та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. До цієї речовини додавали суміш 4 М HCl /діоксан (20 мл) для видалення групи Boc . Після витримання протягом 12 год. леткі речовини видаляли у вакуумі та залишок піддавали розподілу між CH_2Cl_2 (200 мл) та 1 н. NaOH (50 мл). Після розділення водний шар додатково екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (200 мл) та потім CHCl_3 (2×150 мл). Об'єднані органічні шари концентрували та одержували 1,6-дигідро-6-метокси-5-

(2-морфоліно-6-(піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл)піримідин-2-амін (464 мг). Неочищену сполуку та морфолін (0,9 мл, 10,45 ммоль) в NMP (10 мл) протягом 15 хвил. нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 200 °С для перетворення метоксипіримідину в піримідон. Додавали додаткову кількість морфоліну (0,9 мл, 10,45 ммоль) та розчин нагрівали мікрохвильовим опромінюванням протягом 15 хвил. та потім протягом 10 хвил. при 200 °С. Після охолодження речовину безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою. Після ліофілізації біс-сіль із ТФК 2-аміно-5-(2-морфоліно-6-(піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл)піримідин-4(3Н)-ону виділяли у вигляді майже білої твердої речовини (325 мг, 45%). PX/MS (m/z): 374,1 (MH^+). Шукану сполуку одержували ацилюванням вторинної аміногрупи, як показано в прикладі 19, стадія 4. PX/MS (m/z): 416,0 (MH^+), R_t 1,67.

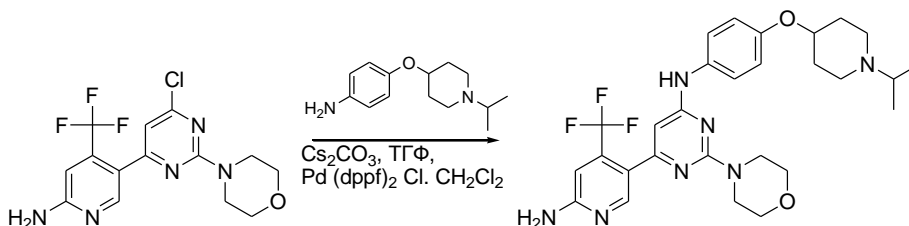
Приклад 31

Одержання 2-аміно-5-(2-морфоліно-6-(N-метоксикарбонілпіперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл)піримідин-4(3Н)-ону



Шукану сполуку одержували, як у прикладі 30, але з використанням метилхлорформіату замість ацетилхлориду на останній стадії. PX/MS (m/z): 432,0 (MH^+), R_t 2,05.

Приклад 32

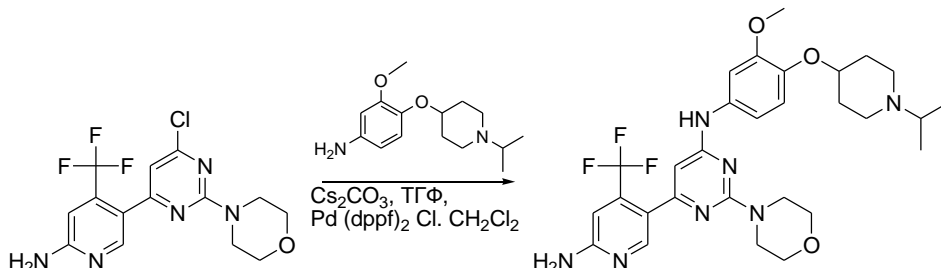


У скляній посудині високого тиску $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,0 мг, 0,022 ммоль), БІНАФ (17,0 мг, 0,028 ммоль), карбонат цезію (72,0 мг, 0,22 ммоль) та ТГФ (2,0 мл) змішували й перемішували при кімнатній температурі протягом 1-3 хвил. До отриманої

Одержання 6-[6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл]-N-[4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)феніл]-2-морфолінопіримідин-4-аміну

суміші додавали 5-(6-хлор-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)піридин-2-іламін (40,0 мг, 0,11 ммоль), а потім 4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)анілін (37,0 мг, 0,16 ммоль). Скляну посудину високого тиску герметизували, перемішували та про-

тягом 10 хвил. нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 110 °С. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували 6-[6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл]-N-[4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)феніл]-2-



У скляній посудині високого тиску Pd(OAc)₂ (5,0 мг, 0,02 ммоль), БІНАФ (17,0 мг, 0,028 ммоль), карбонат цезію (72,0 мг, 0,22 ммоль) та ТГФ (2,0 мл) змішували та перемішували при кімнатній температурі протягом 1-3 хвил. До отриманої суміші додавали 5-(6-хлор-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)-піридин-2-іламін (40,0 мг, 0,11 ммоль), а потім 4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-3-метоксифеніл (46,6 мг, 0,16 ммоль). Склану посудину високого тиску герметизували, перемішували та протягом 10 хвил. нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 120 °С. Реакційну суміш фільтрували та

морфолінопіримідин-4-амін (3,0 мг, 5%). РХ/МС (m/z): 558,3(MH⁺), R_t 1,90 хвил.

Приклад 33

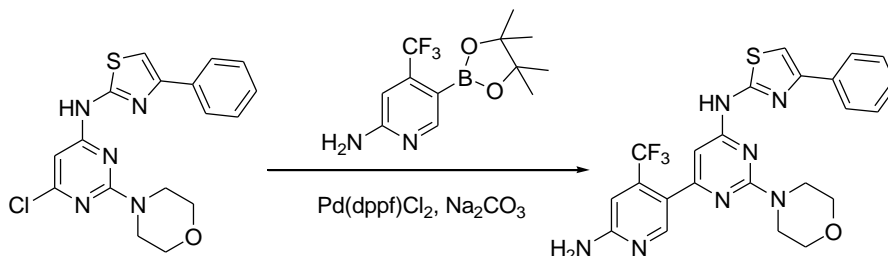
Одержання 6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-N-(4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-3-метоксифеніл)-2-морфолінопіримідин-4-аміну

концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували 6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-N-(4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-3-метоксифеніл)-2-морфолінопіримідин-4-амін (6,6 мг, 10%). РХ/МС (m/z): 588,3(MH⁺), R_t 1,92 хвил.

Приклад 34

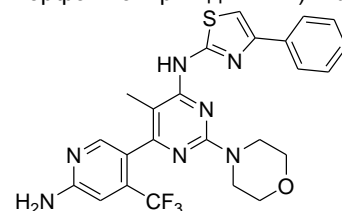
Синтез

N-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-фенілтіазол-2-аміну



Розчин N-(6-хлор-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-фенілтіазол-2-аміну (15 мг, 0,040 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил)піридин-2-аміну (23 мг, 0,080 ммоль) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II)хлориду (6,6 мг, 0,0080 ммоль) в 0,5 мл 1,4-діоксану та 0,05 мл 2 М водного розчину карбонату натрію протягом 600 сек. нагрівали мікрохвильовим опромінюванням при 120 °С. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою та одержували N-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-фенілтіазол-2-амін. РХ/МС (m/z): 500 (MH⁺), R_t 2,46 хвил.

(трифторметил)піридин-3-іл)-5-метил-2-морфоліно-піримідин-4-іл)-4-фенілтіазол-2-аміну

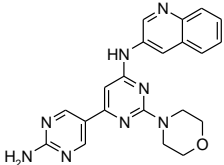
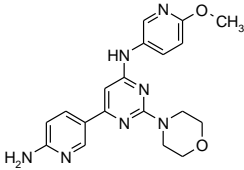
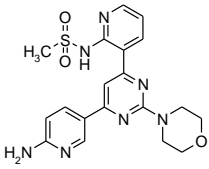
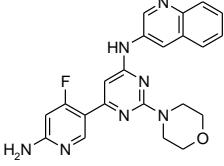
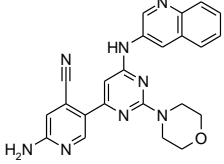
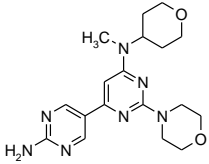
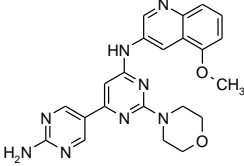
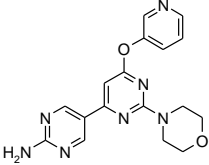


N-(6-(6-аміно-4-(трифторметил)піридин-3-іл)-5-метил-2-морфолінопіримідин-4-іл)-4-фенілтіазол-2-амін одержували відповідно до прикладу 35. РХ/МС (m/z): 514 (MH⁺), R_t 2,62 хвил.

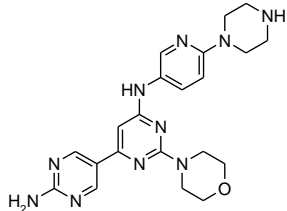
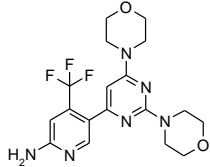
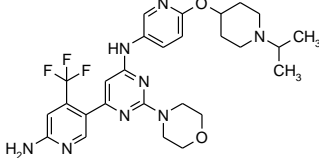
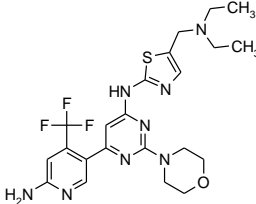
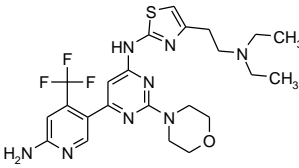
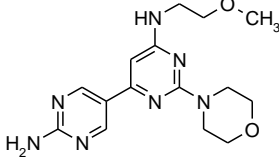
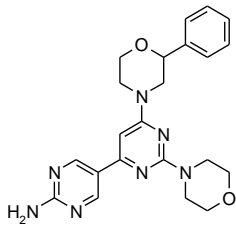
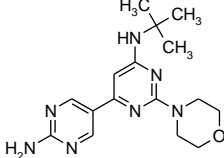
Приклад 35
Одержання

N-(6-(6-аміно-4-

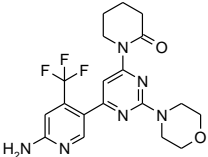
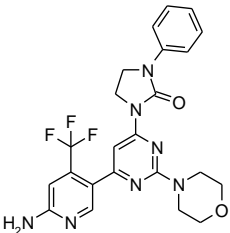
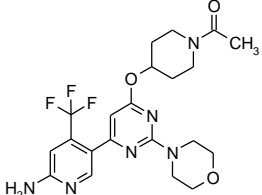
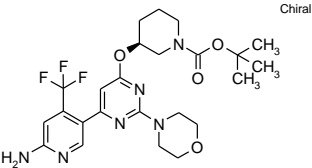
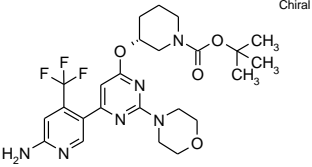
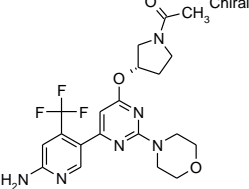
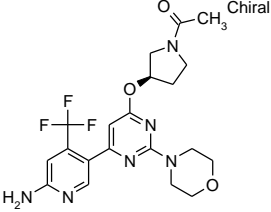
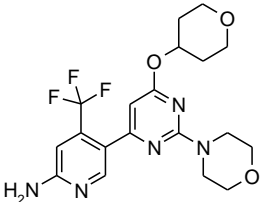
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кiназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
1		401,4, 2,00		++++	++++	++++
2		380,1, 1,82	9,67 L	++++	HB	HB
3		428,2, 2,09	11,50 L	++++	++++	++++
4		418,0	1,99	++++	++++	++++
5		425,0	11,16 L	++++	+++	++++
6		372,2	8,74 L	++++	HB	+++
7		431,2, 2,03	11,11 L	++++	++++	++++
8		352,1, 1,83	7,96 L	++++	++++	++++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
9		435,2, 1,52	6,45 L	++++	++++	++++
10		411,3, 1,88		++++	++++	++++
11		559,2, 1,92		++++	++++	++++
12		509,0, 1,72	1,98	++++	++++	+++
13		523,1, 2,02	2,11	++++	++++	+++
14		332,2	7,50 L	++++	HB	+++
15		420,1	13,14 L	++++	++++	++++
16		330,2	10,83 L	++++	HB	+++

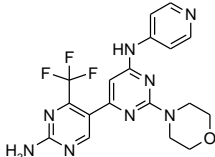
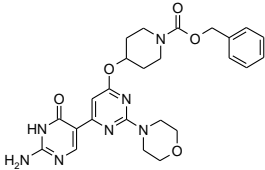
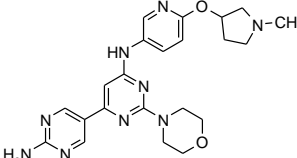
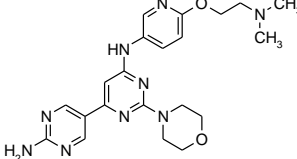
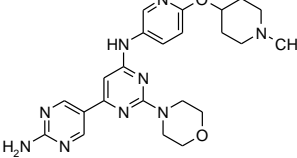
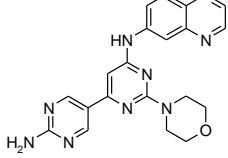
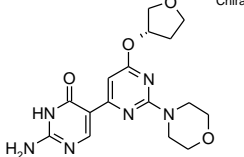
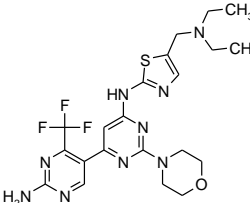
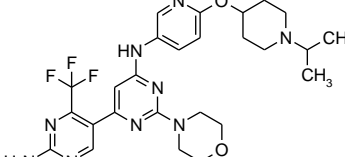
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кiназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролi- ферацiя клiтин, EC ₅₀
17		423,1	2,57	++++	HB	+++
18		486	3,23	++++	HB	+++
19		467,1, 2,36		++++	HB	+++
20		525,0, 3,42		++++	HB	+++
21		525,0, 3,42		++++	HB	HB
22		453,1, 2,18		++++	HB	+++
23		453,1, 2,18		++++	HB	HB
24		426,1, 2,26	2,54	++++	++++	++++

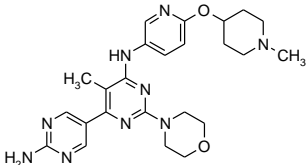
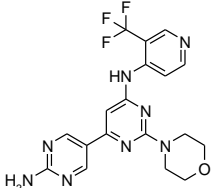
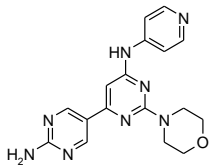
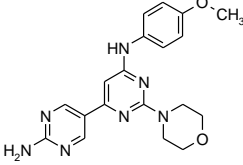
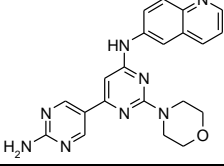
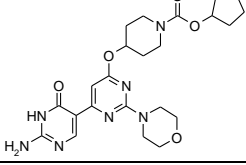
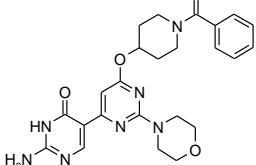
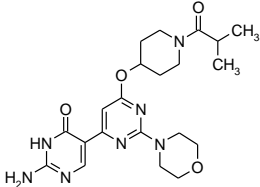
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
25		412,1, 2,47		++++	++++	+++
26		412,1, 2,19	2,47, (12,34)	++++	HB	+++
27		526,0, 4,30		++++	++++	++++
28		473,1, 3,02		++++	++++	++++
29		415,1, 2,06		++++	++++	+++
30		416,0, 1,67		++++	++++	++++
31		432,0, 2,05		++++	++++	++++
32		460,1, 2,51		++++	++++	++++

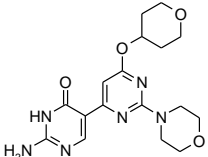
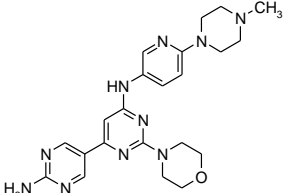
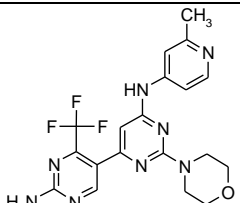
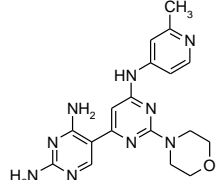
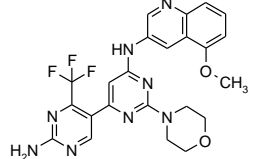
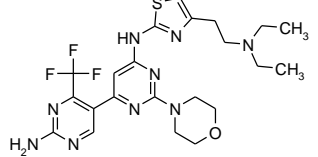
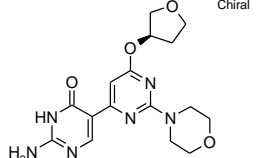
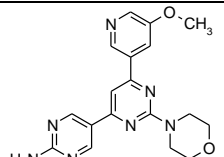
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
33		419,0, 2,17		++++	++++	++++
34		508,0, 2,17	2,96, (14,82)	++++	++++	++++
35		450,2, 1,61		++++	++++	++++
36		438,1, 1,61		++++	++++	++++
37		464,4, 1,53		++++	++++	++++
38		402,2, 1,88 min		++++	++++	++++
39		361,0, 1,44	1,73, (8,13)	++++	++++	++++
40		510,1, 1,98	2,18	++++	++++	++++
41		560,2, 1,93	1,98	++++	++++	++++

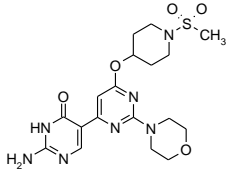
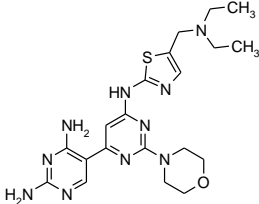
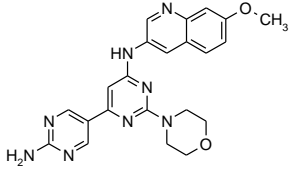
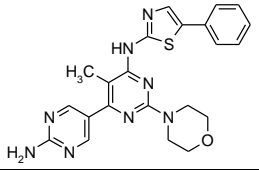
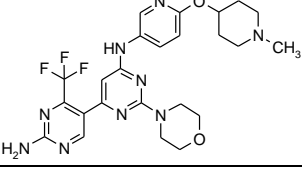
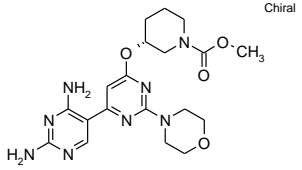
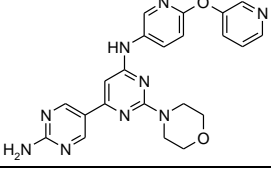
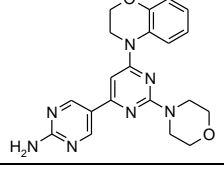
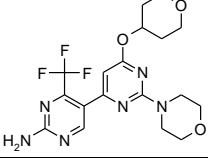
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
42		478,4, 1,59		++++	++++	++++
43		419,1	9,23 L	++++	++++	++++
44		351,1	8,23 L	++++	++++	++++
45		375,0, 2,11	2,41	++++	++++	+++
46		401,1, 1,70	1,70	++++	++++	++++
47		486,1, 2,11	2,76, (14,49)	++++	++++	++++
48		478,0, 1,79	2,23, (11,48)	++++	++++	++++
49		444,1, 1,70	2,06, (10,23)	++++	++++	++++

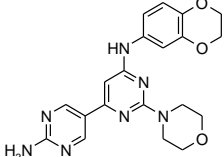
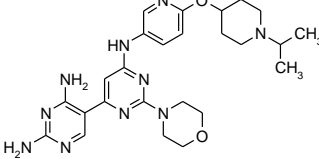
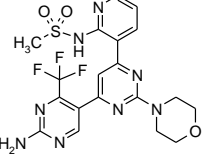
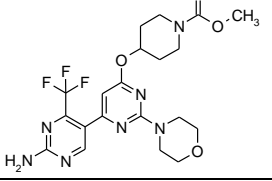
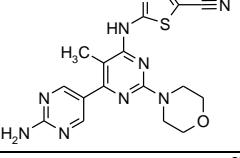
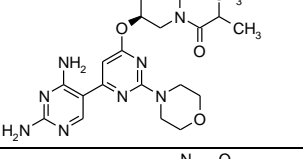
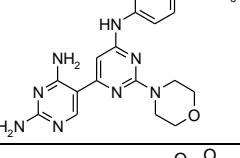
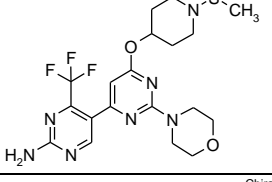
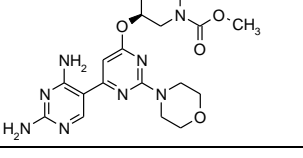
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
50		375,1, 1,80	1,82, (8,95)	++++	++++	++++
51		449,1, 1,51	6,56 L	++++	++++	++++
52		433,0, 2,30		++++	++++	++++
53		380,1, 1,65		++++	++++	++++
54		498,9, 2,55		++++	++++	++++
55		524,1, 2,10	2,37	++++	++++	++++
56		361,0, 1,45	1,64, (8,18)	++++	++++	++++
57		366,1, 1,85	1,95	++++	++++	++++

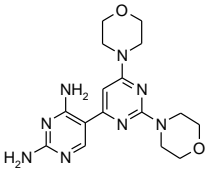
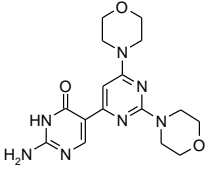
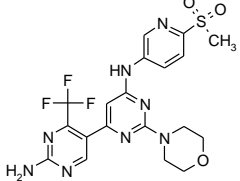
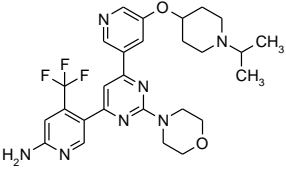
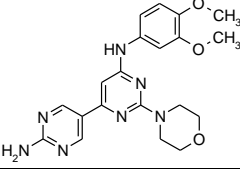
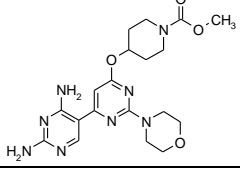
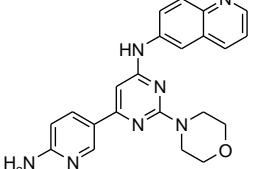
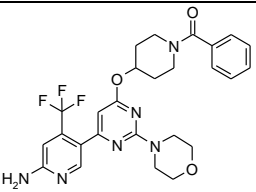
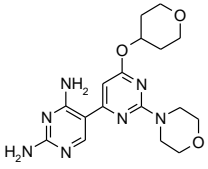
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
58		452,0, 1,65		++++	++++	++++
59		457,2 ,1,72	1,71	++++	++++	++++
60		431,2, 1,95	10,48 L	++++	++++	++++
61		447,4, 2,85		++++	++++	++++
62		532,0, 1,85		++++	++++	++++
63		431,2, 2,43		++++	++++	++++
64		444,4, 1,66		++++	++++	++++
65		392,3, 2,55		++++	++++	++++
66		427,1, 3,21		++++	++++	+++

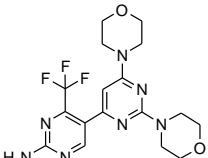
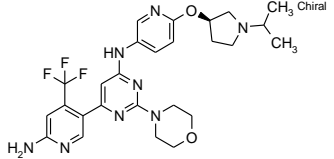
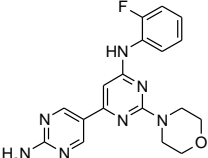
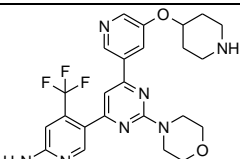
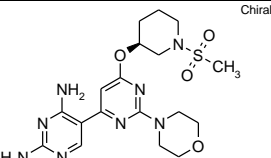
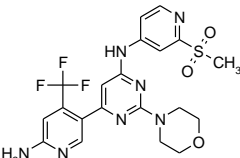
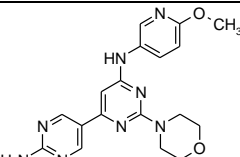
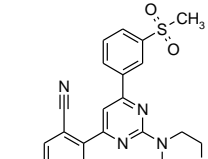
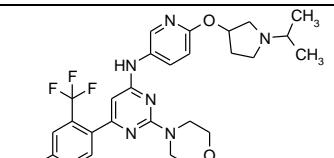
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
67		408,1, 1,98	2,16	++++	++++	++++
68		507,2, 1,79	1,78	++++	++++	++++
69		496,9, 2,40	3,39, (16,57)	++++	++++	++++
70		484,0, 3,36		++++	++++	++++
71		396,3, 2,32		++++	++++	++++
72		443,2, 2,45		++++	++++	+++
73		396,1, 1,58	1,89, (9,53)	++++	++++	+++
74		504,0, 3,19		++++	++++	++++
75		431,2, 2,38		++++	++++	+++

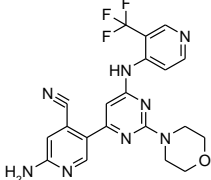
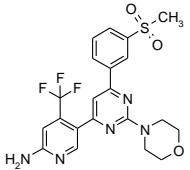
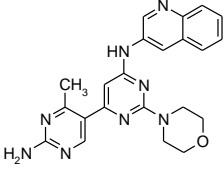
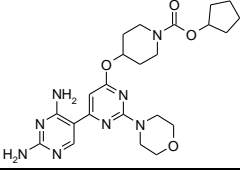
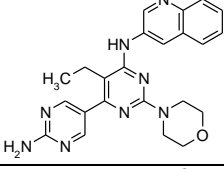
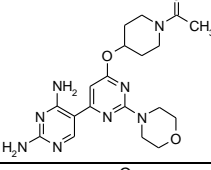
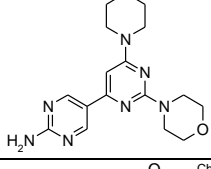
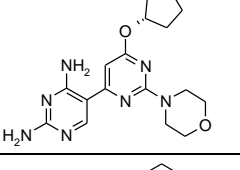
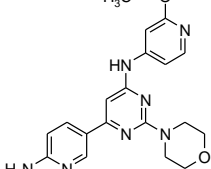
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
76		359,1, 1,42		++++	++++	+++
77		360,0, 1,47	1,79, (8,61)	++++	++++	++++
78		496,9, 2,42		++++	++++	++++
79		544,2, 1,97	2,04	++++	++++	+++
80		410,1, 1,91	10,36 L	++++	++++	++++
81		431,0, 2,45		++++	++++	++++
82		400,0, 1,74	1,76	++++	++++	++++
83		529,2, 2,98		++++	++++	+++
84		374,1, 2,13		++++	++++	++++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
85		412,0, 2,03		++++	++++	++++
86		545,6, 1,78		++++	++++	++++
87		368,1, 2,05	2,26	++++	++++	+++
88		502,1, 1,89	1,95	++++	++++	+++
89		451,1, 2,30		++++	++++	++++
90		496	2,29	++++	++++	++++
91		381,4, 1,95		++++	++++	++++
92		437,1, 2,33	2,8	++++	++++	+++
93		545,6, 1,78		++++	++++	+++

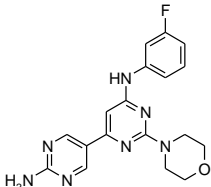
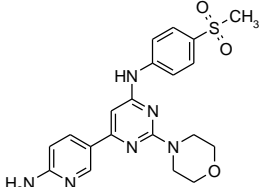
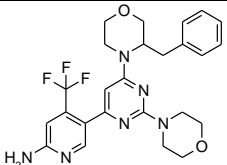
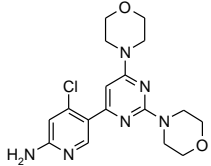
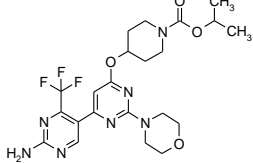
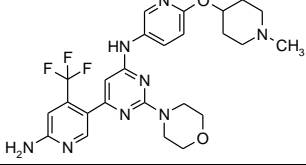
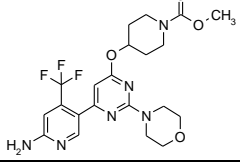
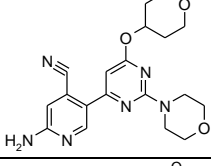
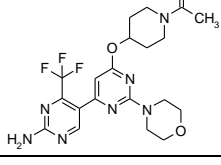
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
94		443,1	2,07	++++	++++	++++
95		480,4, 2,13	2,85, (14,41)	++++	++++	+++
96		415,3, 1,90		++++	++++	++++
97		485,1, 3,04		++++	++++	+++
98		429,2	8,99 L	++++	++++	++++
99		415,1, 1,97		++++	++++	+++
100		344,1	7,58 L	++++	++++	++++
101		360,1, 2,05		++++	++++	+++
102		394,2, 1,85	1,92	++++	++++	++++

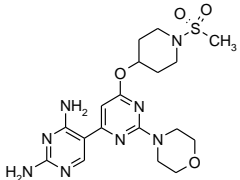
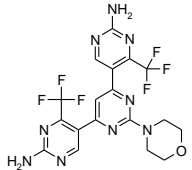
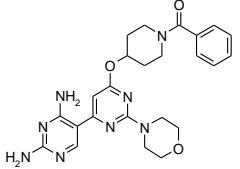
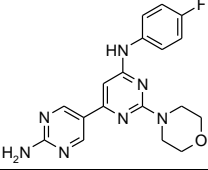
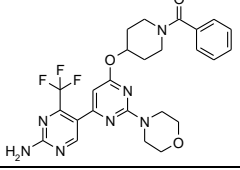
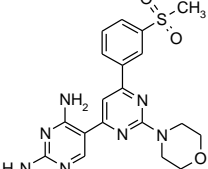
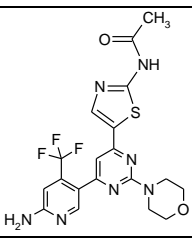
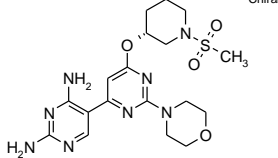
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
103		415,3, 1,68		++++	++++	++++
104		394,4, 1,62		++++	++++	+++
105		428,9, 1,72	2,25, (10,78)	++++	++++	++++
106		496,0, 3,28		++++	++++	++++
107		443,4, 2,70		++++	++++	+++
108		360,1, 2,05		++++	++++	++++
109		496,0, 2,07	2,39	++++	++++	+++
110		432,1	1,97	++++	++++	++++

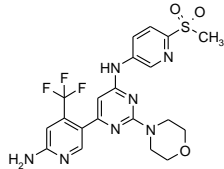
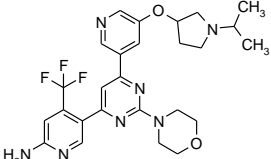
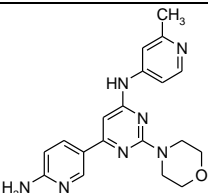
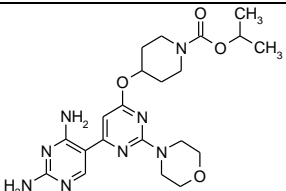
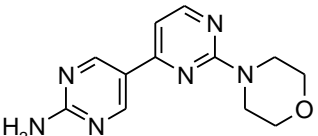
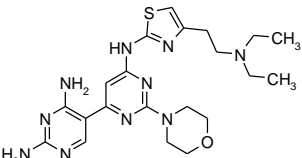
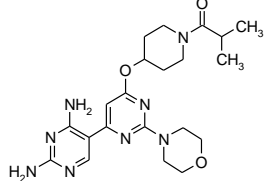
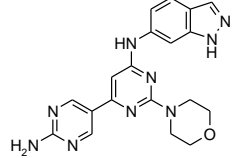
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
111		368,0; 2,15	2,48	++++	++++	+++
112		427,1	2,08	++++	++++	+++
113		501,1, 2,34	14,12 L	++++	++++	+++
114		377,0, 1,54		++++	++++	+++
115		512,0, 3,96		++++	++++	+++
116		531,5, 1,77		++++	++++	+++
117		483,1, 2,37	2,82, (14,09)	++++	++++	+++
118		383,0, 2,76	2,53	++++	++++	++++
119		468,0, 2,70		++++	++++	++++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
120		451,0, 2,28		++++	++++	+++
121		487,9	3,45	++++	++++	++++
122		477,1, 2,60		++++	++++	++++
123		368,1, 2,09	2,34	++++	++++	+++
124		530,0, 3,53		++++	++++	++++
125		428,0, 2,38		++++	++++	++++
126		466,1, 2,25	2,62	++++	++++	+++
127	 Chiral	451,1, 2,25		++++	++++	+++

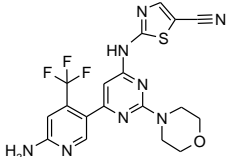
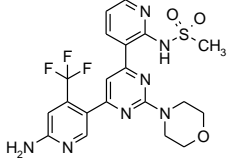
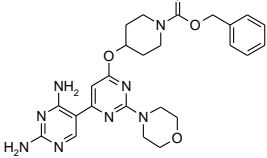
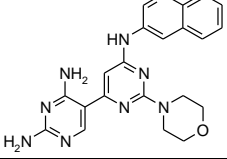
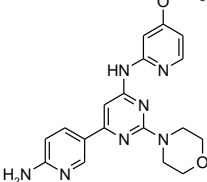
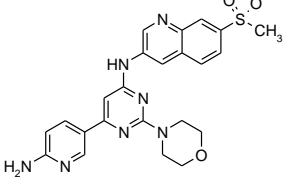
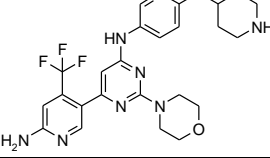
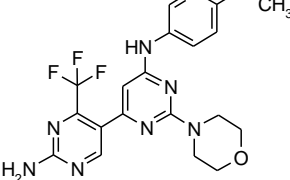
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
128		496,1	2,26	++++	++++	+++
129		530,1, 1,93	1,99	++++	++++	+++
130		364,1, 1,69	1,76	++++	++++	++++
131		459,1, 2,82		++++	++++	++++
132		259,2, 1,27	1,34, (6,23)	++++	++++	+++
133		471,2, 1,79	1,88	++++	++++	++++
134		443,2, 2,37		++++	++++	++++
135		390,1, 1,85	9,52 L	++++	++++	++++

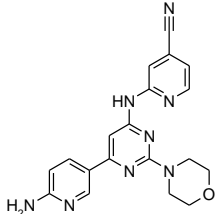
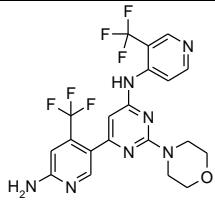
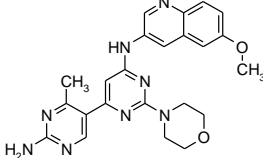
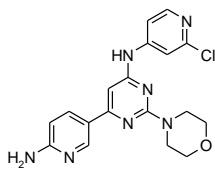
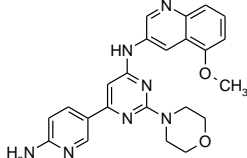
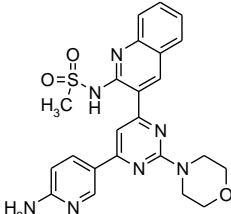
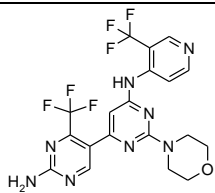
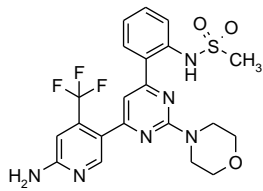
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
136		453,0, 2,29	2,76	++++	++++	++++
137		443,2, 2,38		++++	++++	+++
138		409,0, 2,95		++++	++++	+++
139		427,1	2,03	++++	++++	+++
140		498,5, 2,36		++++	++++	+++
141		427	2,38	++++	++++	+++
142		418,1, 1,78	8,81 L	++++	++++	++++
143		480,9, 2,46	3,50, (17,16)	++++	++++	++++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
144		448,9, 2,76		++++	++++	+++
145		496,0, 2,35	2,75	++++	++++	+++
146		507,2, 3,12		++++	++++	++++
147		416,0, 1,98		++++	++++	++++
148		380,1	1,78	++++	++++	++
149		478,9, 1,75		++++	++++	+++
150		517,5, 1,78		++++	++++	++++
151		449,0, 2,42		++++	++++	+++

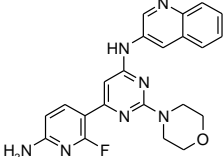
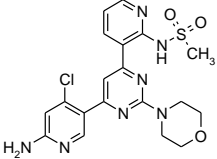
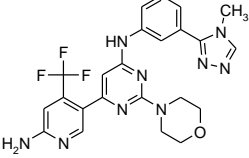
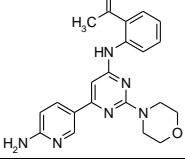
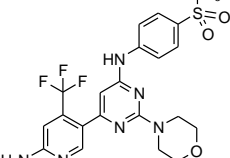
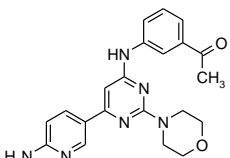
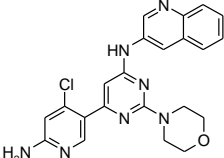
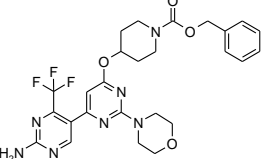
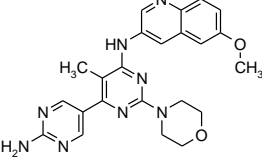
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кінза альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
152		375,0	2,22	++++	++++	+++
153		486,4, 2,12		++++	++++	++++
154		445,3, 2,02		++++	++++	++++
155		384,0, 2,04	2,28	++++	++++	+++
156		430,2, 2,05	11,18 L	++++	++++	++++
157		478,1, 2,40	14,67 L	++++	++++	++
158		486,9, 2,48		++++	++++	++++
159		495,0, 2,57	3,13	++++	++++	+++

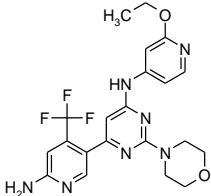
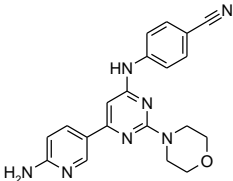
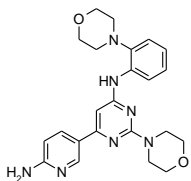
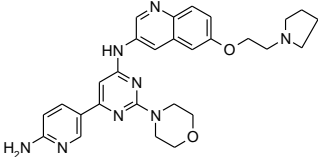
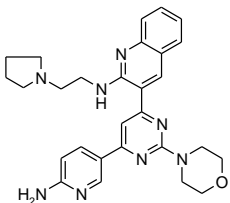
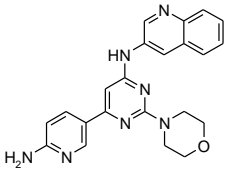
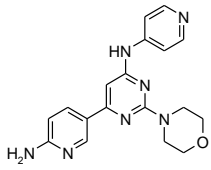
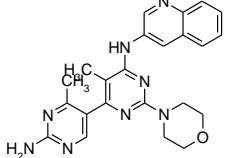
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
160		358,1	8,00 L	++++	++++	+++
161		431,4, 1,96		++++	++++	++++
162		368,2	1,84	++++	++++	++++
163		416,1	2,23	++++	++++	+++
164		475,9, 2,69		++++	++++	++++
165		445,9, 1,95	2,57, (12,84)	++++	++++	++++
166		392,1	1,62	++++	++++	+++
167		459,2, 2,71		++++	++++	+++
168		389,1	2,38	++++	++++	++++

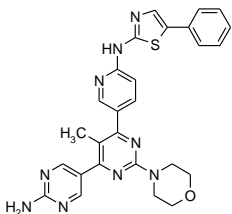
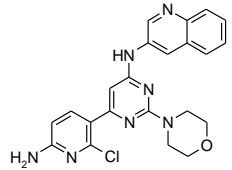
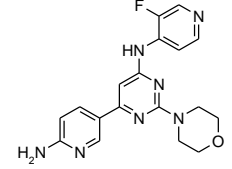
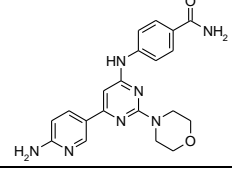
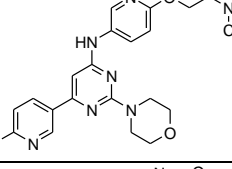
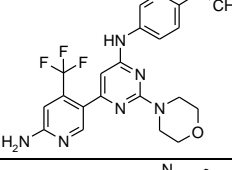
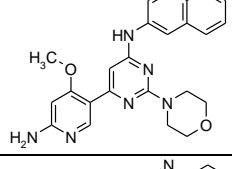
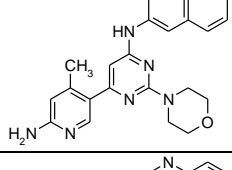
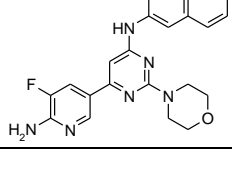
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
169		418,3, 1,70	2,16, (10,66)	++++	++++	++++
170		462,9, 2,41		++++	++++	++++
171		498,1	1,92	++++	++++	++++
172		391,2	2,62	++++	++++	+++
173		495,0	2,32	++++	++++	+++
174		391,1	2,14	++++	++++	+++
175		434,3, 1,95		++++	++++	++++
176		560,0, 4,28		++++	++++	+++
177		445,3, 1,79		++++	++++	++++

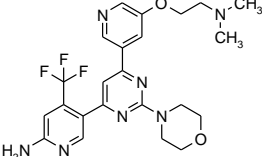
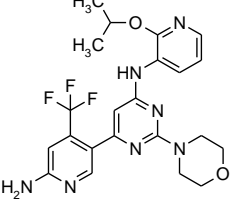
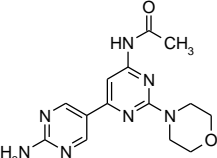
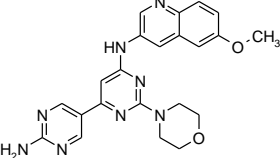
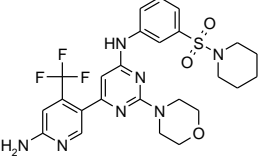
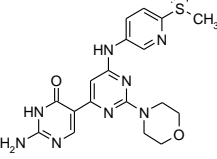
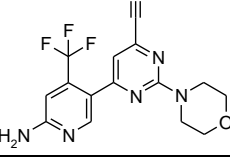
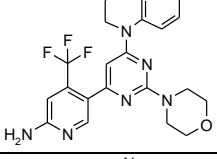
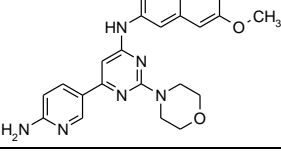
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
178		462,0, 1,98	2,19	++++	++++	+++
179		374,0, 2,16	2,48	++++	++++	+++
180		434,1	2,4	++++	++++	+++
181		513,1, 1,76	1,72	++++	++++	++++
182		497,2, 1,90	9,89 L	++++	++++	++++
183		400,4, 2,03		++++	++++	++++
184		350,1	7,65 L	++++	++++	++++
185		429,4, 1,67		++++	++++	++++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
194		524,5, 2,44	3,44	++++	++++	+++
195		434,3, 2,06		++++	++++	++++
196		368,1, 1,69	1,63	++++	++++	++++
197		392,1	1,68	++++	++++	+++
198		437,2, 1,60	1,45	++++	++++	HB
199		448,4, 2,24		++++	++++	+++
200		430,1, 1,84	9,55 L	++++	++++	++++
201		414,1, 1,85	9,53 L	++++	++++	++++
202		418,3	2,16	++++	++++	++++

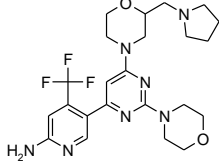
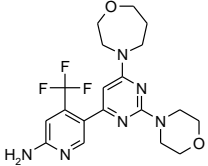
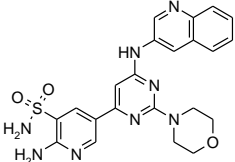
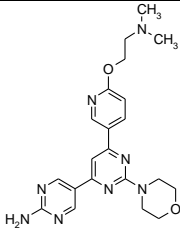
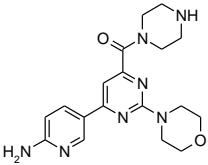
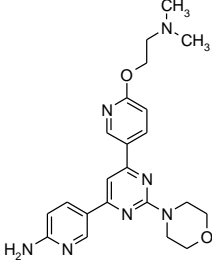
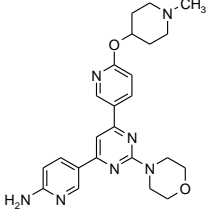
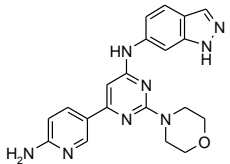
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
203		490,1, 1,85	1,83	++++	++++	+++
204		476,1, 2,42	2,86	++++	++++	++
205		316,2, 1,45		++++	++++	+++
206		431,0, 1,91	2,16	++++	++++	++++
207		564,1	3,08	++++	+++	++++
208		445,0, 1,50	1,78, (8,91)	++++	+++	++
209		351,0, 2,12	2,88, (14,36)	++++	+++	+++
210		459,4, 2,80		++++	+++	+++
211		430,2, 2,02	2,14	++++	+++	++++

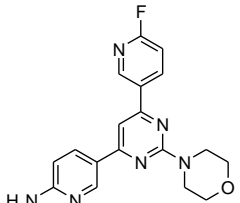
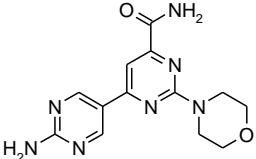
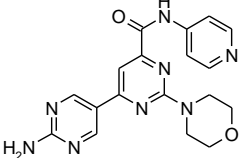
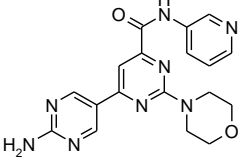
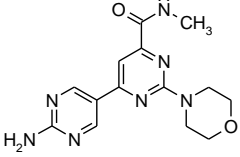
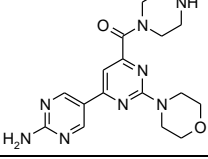
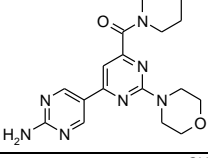
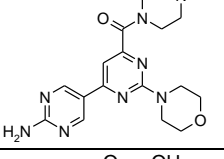
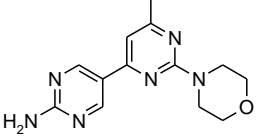
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
212		455,5, 1,53		++++	+++	++
213		428,2, 1,74	8,55 L	++++	+++	++++
214		444,0, 2,06		++++	+++	++
215		524,5, 2,44	3,36	++++	+++	+++
216		487,9, 3,60		++++	HB	+++
217		469,1, 2,01	2,13	++++	HB	+++
218		537,1, 2,27	2,53	++++	HB	+++
219		452,0, 1,85	1,89	++++	HB	+++

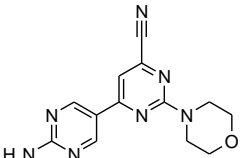
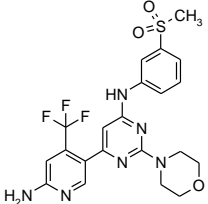
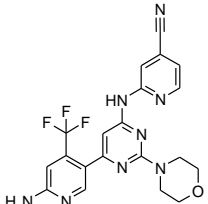
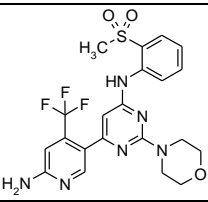
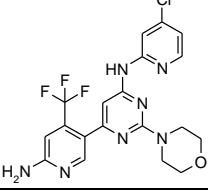
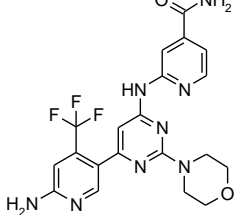
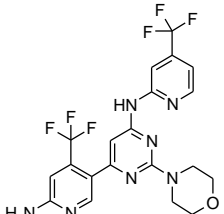
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
220		494,1, 1,67	1,59	+++	HB	++
221		425,0, 1,66	1,98	++++	HB	+++
222		479,1, 1,98	2,20	+++	HB	HB
223		423,2, 1,83	1,99	++++	HB	+++
224		370,3, 1,25	1,39	+++	HB	HB
225		422,2, 1,84	1,86	++++	HB	HB
226		448,3, 1,93	1,94	++++	HB	HB
227		389,2, 1,93	1,93	++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
228		353,1, 2,25	2,55	++++	HB	HB
229		302,1, 1,68	1,74	++++	HB	HB
230		379,1, 1,73	1,74	++++	HB	+++
231		379,1, 1,75	1,78	++++	HB	+++
232		316,1, 1,84	2,24	++++	HB	++
233		371,2, 1,49	1,39	++++	HB	+++
234		370,0, 2,12	2,37	++++	HB	++
235		385,2, 1,50	1,40	++++	HB	+++
236		303,1, 1,65	1,70	++++	HB	HB

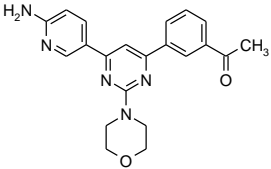
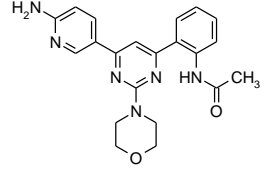
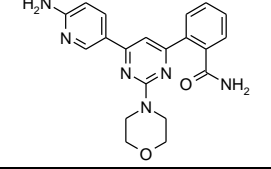
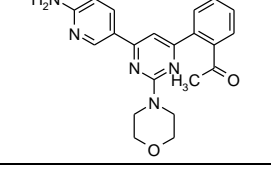
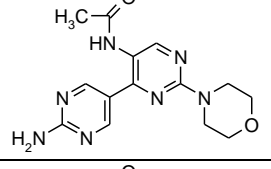
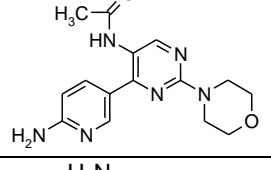
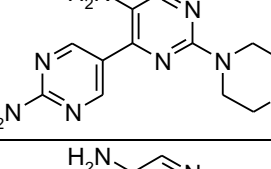
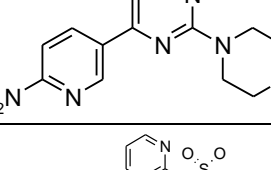
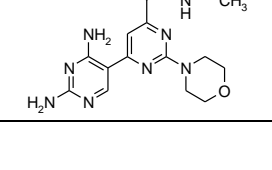
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
237		284,1, 2,12	2,56	++++	HB	+++
238		495,0	2,3	++++	HB	+++
239		443,1	2,63	++++	HB	+++
240		495, 2,20	3,29	++++	HB	HB
241		452,0	2,57	++++	HB	+++
242		461,1	1,85	++++	HB	+++
243		486, 2,01	2,26	++++	HB	HB

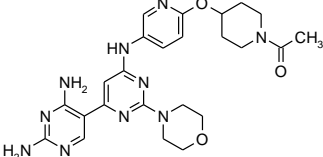
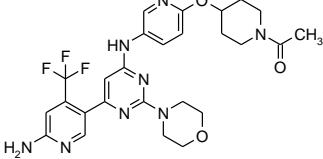
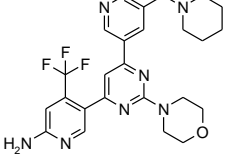
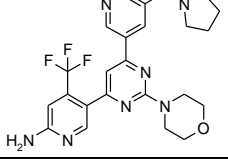
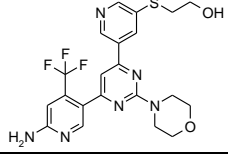
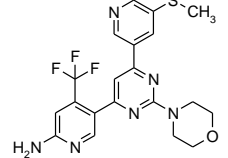
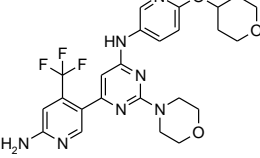
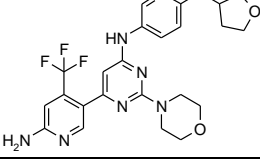
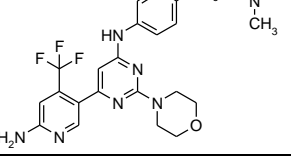
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
244		413, 2,13	2,41	++++	HB	+++
245		350, 1,72	1,66	++++	HB	+++
246		335, 1,66	1,57	++++	HB	+++
247		338, 1,92	2,02	++++	HB	+++
248		324, 1,79	1,82	++++	HB	+++
249		427, 2,15	2,40	++++	HB	+++
250		391, 2,07	2,30	++++	HB	+++
251		377, 1,98	2,14	++++	HB	+++

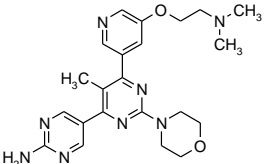
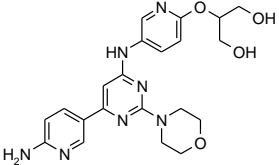
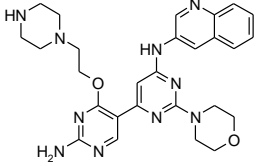
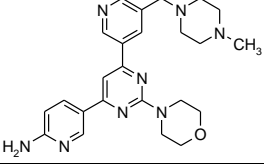
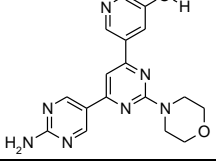
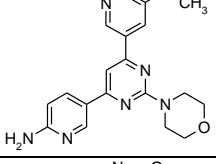
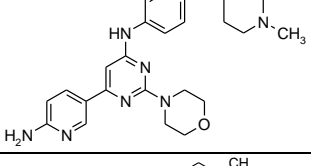
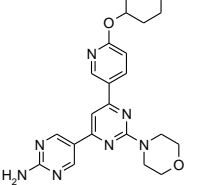
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
252		376, 2,31	2,66	++++	HB	+++
253		391, 2,13	2,56	++++	HB	+++
254		377, 1,76	1,81	++++	HB	++
255		376, 2,14	2,39	++++	HB	++
256		316, 1,44	1,32	++++	HB	HB
257		315, 1,46	1,30	+++	HB	HB
258		274, 1,40	1,22	++++	HB	++
259		273, 1,40	1,23	+++	HB	++
260		444,1, 2,02	2,24	++++	HB	+++

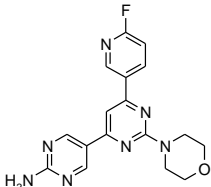
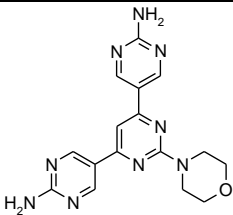
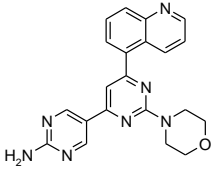
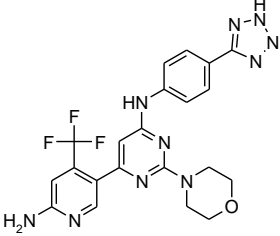
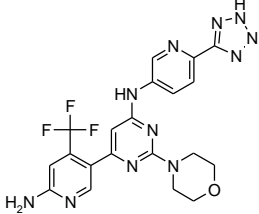
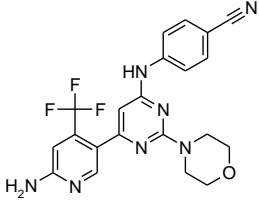
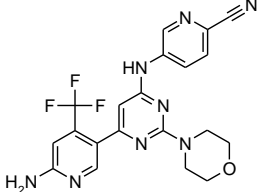
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
261		507,2, 1,92	1,98	++++	HB	+++
262		559,2, 2,07	2,25	++++	HB	+++
263		500,2, 1,66	2,03	++++	HB	+++
264		486,1, 1,61	1,94	++++	HB	+++
265		511,1, 2,09	2,44	++++	HB	+++
266		481,1, 2,23	2,59	++++	HB	+++
267		518,2, 2,18		++++	HB	+++
268		504,1, 2,13		++++	HB	+++
269		505,2, 1,76		++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кінза альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
270		437,1, 1,56	1,44	++++	HB	++
271		440,1, 1,59	1,45	++++	HB	++
272		529,1, 1,64	1,72	++++	HB	HB
273		447,2, 1,61	1,54	++++	HB	+++
274		352,2, 1,81	1,77	++++	HB	+++
275		365,2, 1,88	1,90	++++	HB	+++
276		463,3, 1,72		++++	HB	+++
277		449,2, 2,00	2,11	++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
278		354,2, 2,32	2,12	++++	HB	++++
279		352,1, 1,81	1,48	++++	HB	++++
280		386,1, 1,83	1,91	++++	HB	+++
281		485,1, 2,17		++++	HB	++
282		486,0, 1,69		++++	HB	++
283		442,0, 2,02		++++	HB	+++
284		443,1, 2,22		++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
294		367,3, 1,65		++++	HB	+++
295		367,2, 2,17		++++	HB	+++
296		356,3, 1,22		+++	HB	HB
297		378,4, 1,72		++++	HB	HB
298		383,4, 2,69		++++	HB	HB
299		434,5, 1,41		++++	HB	+++
300		448,4, 1,44		++++	HB	+++
301		274,2, 0,46		++++	HB	++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	PX/MC (M+H, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	PI3 кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
302		407,2; 2,04	3,73	+++	HB	++
303		407,2; 2,02	3,77	++++	HB	+++
304		407,1; 2,10	2,25	++++	HB	++
305		367,0; 2,07	2,28	++++	HB	+++
306		380,1; 2,07	2,29	++++	HB	+++
307		375,0; 2,09	2,39	++++	HB	+++
308		380,1; 2,07	2,32	++++	HB	+++
309		326,1; 1,79	2,99	++++	HB	HB

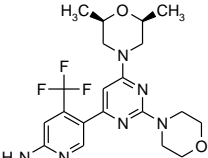
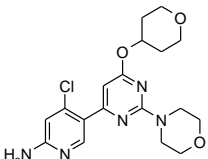
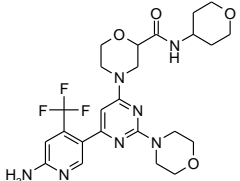
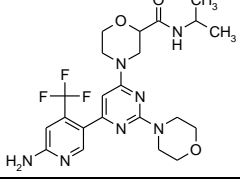
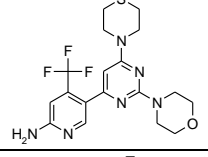
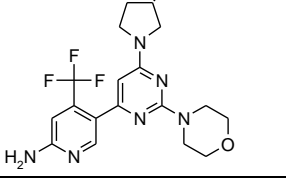
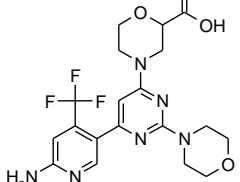
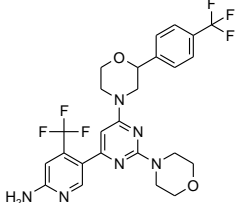
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кінза альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
310		325,0, 1,51	1,88	++++	HB	HB
311		460,1, 1,96	2,09	++++	HB	++++
312		445,1, 2,30	2,7	++++	HB	HB
313		429,1	2,32	++++	HB	++
314		516,1	1,78	++++	HB	++
315		579,1	2,09	++++	HB	+++
316		566	2,64	++++	HB	+++
317		400,1, 2,02	2,27	++++	HB	+++
318		525,1	2,15	++++	HB	+++

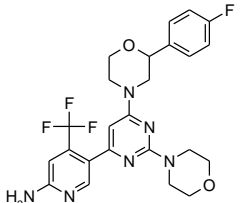
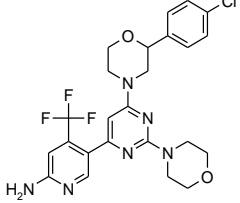
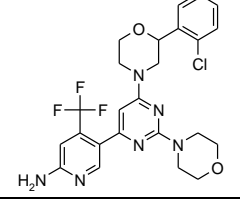
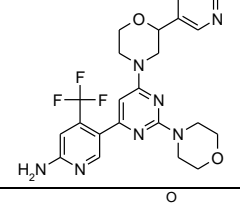
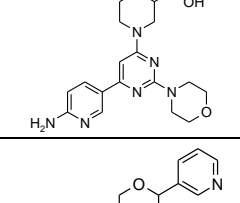
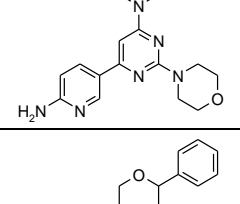
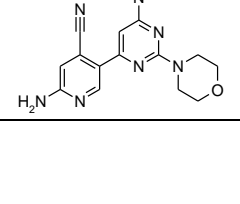
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
319		465,1, 2,28	2,5	++++	HB	HB
320		454,1, 1,74	1,74	++++	HB	+++
321		426,1	2,08	++++	HB	+++
322		425,1, 1,92	1,97	++++	HB	++
323		425,0, 1,78	1,83	++++	HB	++
324		423,0, 1,82	1,79	++++	HB	+++
325		524,1, 1,88	1,96	++++	HB	++
326		482,1, 1,88	1,93	++++	HB	++

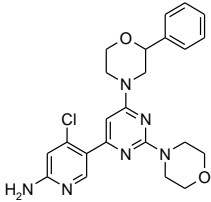
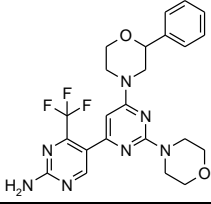
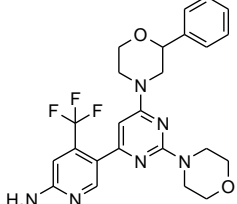
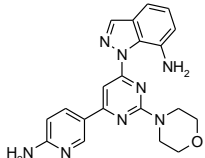
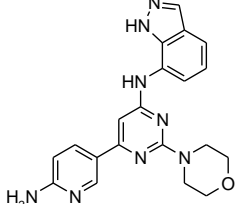
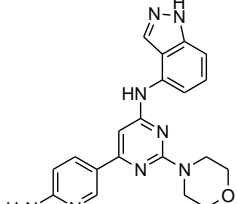
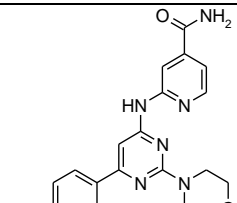
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	PX/MC (M+H, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	PI3 кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
327		439,2, 2,15	2,38	++++	HB	+++
328		392,0, 2,08	2,26	++++	HB	+++
329		538,2, 1,90	1,98	++++	HB	++
330		496,2, 2,04	2,2	++++	HB	++
331		459,1, 1,83	1,89	++++	HB	++
332		413,1, 2,04	2,21	++++	HB	++++
333		455,1, 1,77	1,79	++++	HB	++
334		555,1, 2,76	3,36	++++	HB	+++

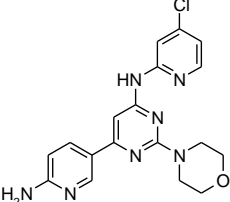
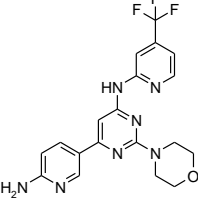
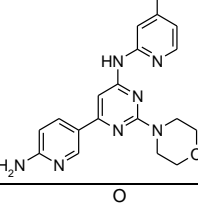
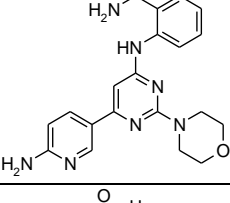
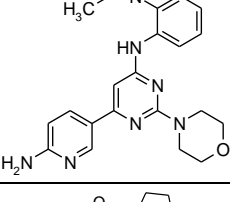
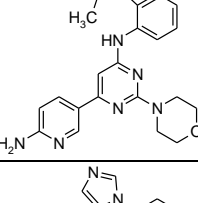
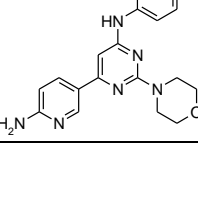
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
335		505,1	2,94	++++	HB	+++
336		521,1, 2,66	3,18	++++	HB	+++
337		521,1	3,1	++++	HB	++
338		488,1, 1,73	1,67	++++	HB	+++
339		387,1, 1,55	1,44	+++	HB	HB
340		420,1, 1,57	1,44	++++	HB	HB
341		444,1	2,84	++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
342		453,1	2,51	++++	HB	+++
343		488,1	3,02	++++	HB	++
344		487,2	2,86	++++	HB	+++
345		389,1, 2,06	2,28	++++	HB	+++
346		389,1, 1,92	1,94	++++	HB	HB
347		389,1	1,83	++++	HB	+++
348		393,1	1,57	++++	HB	++

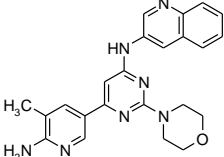
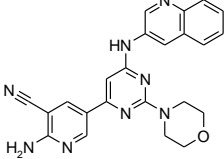
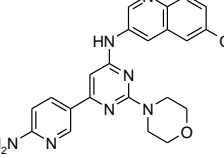
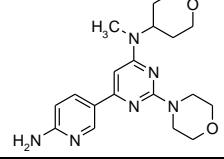
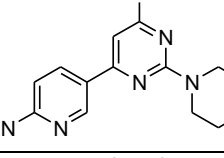
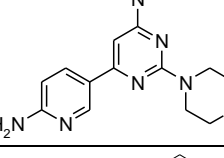
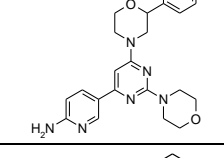
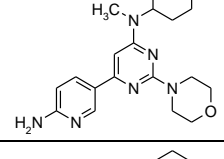
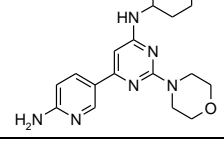
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
349		384,1	2,13	++++	HB	++
350		418,1	2,77	++++	HB	++
351		368,2	1,77	++++	HB	++
352		392,1, 1,89	1,94	++++	HB	+++
353		406,1, 1,78	1,77	+++	HB	HB
354		432,2, 2,05	2,25	++++	HB	HB
355		415,0, 1,73	1,61	++++	HB	HB

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кінза альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
356		432,0	2,0	++++	HB	+++
357		416,0, 2,05	2,21	++++	HB	++
358		481,1, 2,64	3,27	++++	HB	+++
359		391,1, 2,06	2,28	++++	HB	++++
360		406,1, 1,71	1,71	++++	HB	+++
361		442,1	1,89	++++	HB	+++
362		428,1	1,77	++++	HB	+++
363		406,1	1,77	++++	HB	+++
364		375,1, 1,93	2,04	+++	HB	++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
365		414,1, 1,94	10,78 L	+++	HB	HB
366		425,1, 2,14	12,06 L	+++	HB	HB
367		416,1	9,23 L	++++	HB	+++
368		371,2, 1,69	7,86 L	++++	HB	+++
369		292,1, 2,07	11,31 L	++++	HB	++
370		301,2, 1,57	6,77 L	+++	HB	HB
371		419,2	12,26 L	++++	HB	+++
372		369,2, 2,15	11,91 L	+++	HB	HB
373		355,2, 2,07	11,27 L	+++	HB	HB

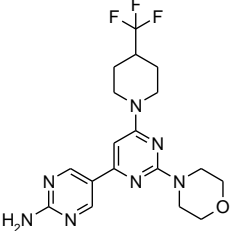
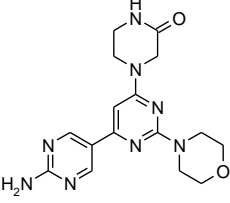
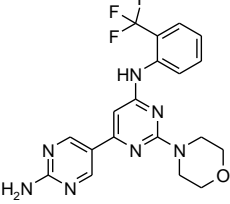
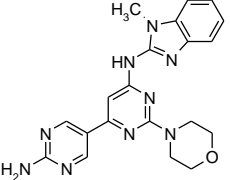
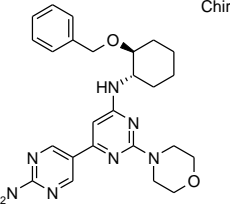
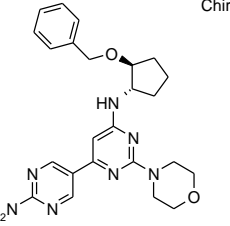
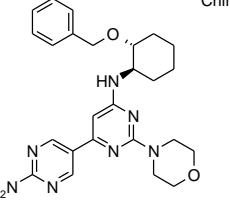
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	PX/MC (M+H, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	PI3 кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
374		357,2, 1,62	7,19 L	+++	HB	HB
375		389,2, 2,13	12,07 L	++++	HB	HB
376		356,2, 1,40	5,75 L	+++	HB	HB
377		401,1	10,23 L	++++	HB	+++
378		350,2, 1,66	7,63 L	++++	HB	+++
379		417,1, 2,28	13,32 L	++++	HB	HB
380		468,1, 2,16	11,42 L	++++	HB	+++
381		420,1, 1,81	9,41 L	++++	HB	HB
382		389,2, 2,28	13,47 L:	++++	HB	HB

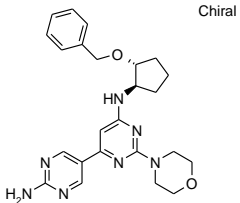
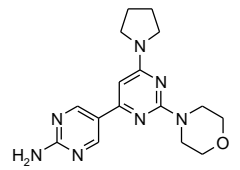
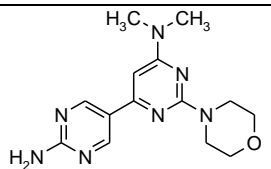
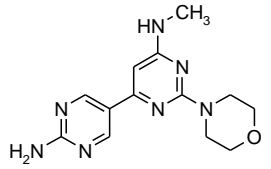
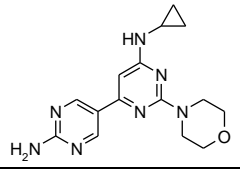
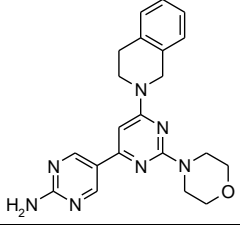
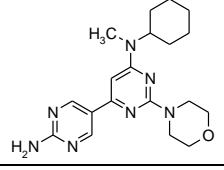
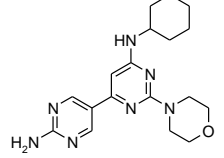
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
383		468,2, 2,13	11,64 L	++++	HB	+++
384		420,1, 1,68	8,71 L	++++	HB	+++
385		418,1, 1,98	11,04 L	++++	HB	HB
386		407,1, 1,95	10,57 L	++++	HB	+++
387		391,1, 2,25	13,62 L	++++	HB	+++
388		409,1, 1,87	9,91 L	++++	HB	HB
389		407,1, 2,08	11,36 L	++++	HB	HB
390		419,1	10,41 L	++++	HB	+++

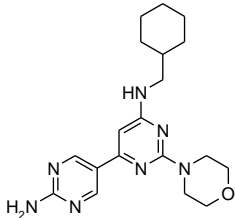
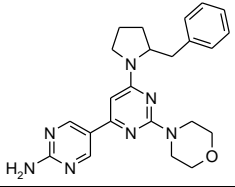
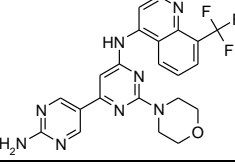
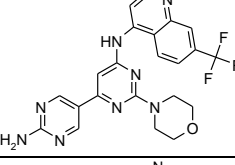
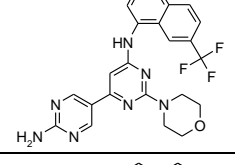
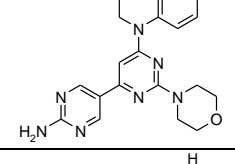
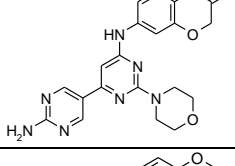
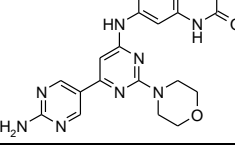
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
391		410,1, 2,20	12,63 L	++++	HB	HB
392		357,1	5,96 L	++++	HB	+++
393		418,1	13,00 L	++++	HB	+++
394		404,2	10,64 L	++++	HB	+++
395		462,2, 2,38	14,83 L	++++	HB	HB
396		448,2	14,53 L	++++	HB	+++
397		462,2, 2,40	14,82 L	++++	HB	HB

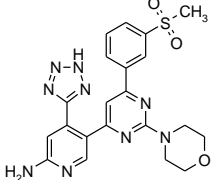
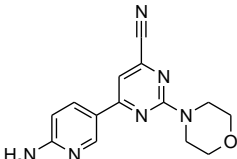
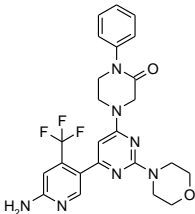
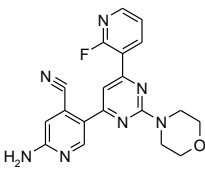
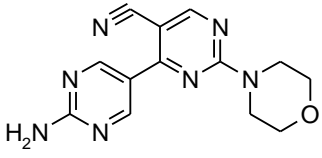
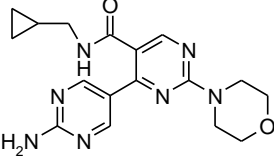
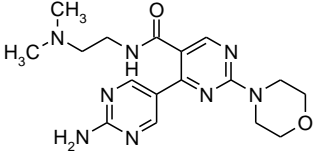
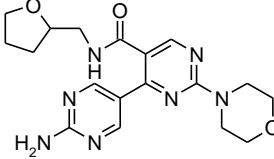
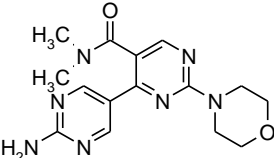
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
398	 Chiral	448,2, 2,38	14,52 L	++++	HB	HB
399		328,2	9,63 L	++++	HB	+++
400		302,2	7,77 L	++++	HB	+++
401		288,2	6,92 L	++++	HB	++
402		314,2	8,39 L	++++	HB	+++
403		390,1	13,44 L	++++	HB	+++
404		370,2	13,71 L	++++	HB	+++
405		356,2	12,73 L	++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
406		370,2	14,24 L	++++	HB	++
407		418,2	14,81 L	++++	HB	+++
408		469,1	12,14 L	++++	HB	+++
409		469,1	12,17 L	++++	HB	++++
410		469,1	12,17 L	++++	HB	+++
411		390,1	13,47 L	++++	HB	+++
412		421,1	8,70 L	++++	HB	++++
413		421,1	9,60 L	++++	HB	+++

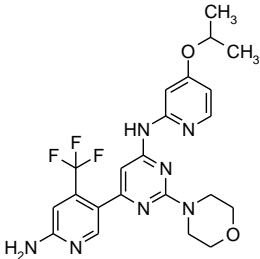
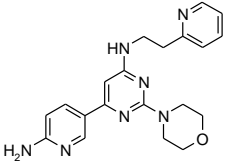
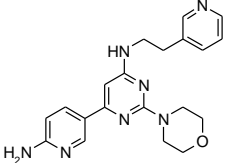
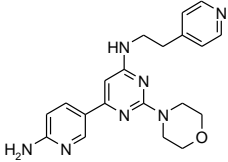
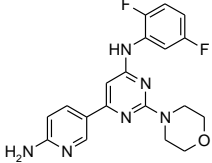
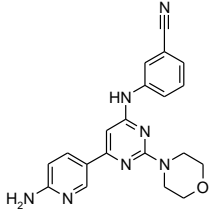
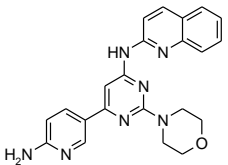
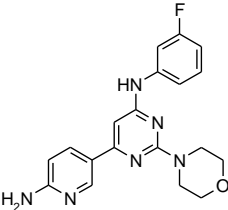
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
414		480,0, 1,98	2,19	++++	HB	HB
415		283,2, 1,95		++++	HB	++
416		500,0, 1,83	2,36	++++	HB	HB
417		378,0, 3,02	2,79	++++	HB	++
418		284,2, 1,94	2,2	++++	HB	++
419		356,2, 1,77	1,86	+++	HB	HB
420		373,2, 1,37	1,23	+++	HB	HB
421		386,2, 1,57	1,73	+++	HB	HB
422		330,2, 1,47	1,58	+++	HB	HB

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
423		387,2, 1,47	1,32	+++	HB	HB
424		360,2, 1,57	1,47	+++	HB	HB
425		356,2, 1,79	1,83	+++	HB	HB
426		386,2, 1,61	1,56	+++	HB	HB
427		385,2, 1,48	1,4	+++	HB	++
428		385,2, 0,5	1,34	+++	HB	++
429		372,3, 1,39	1,69	+++	HB	HB
430		303,1, 1,66	1,66	+++	HB	HB
431		317,2, 1,59	2,02	++++	HB	++

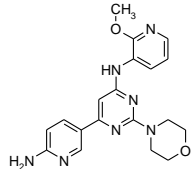
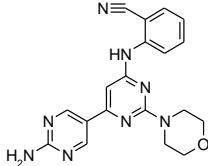
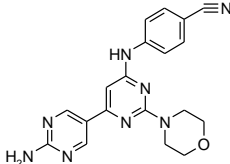
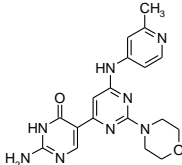
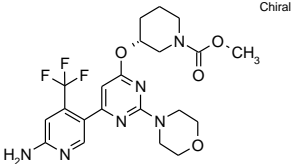
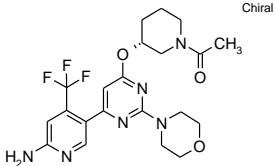
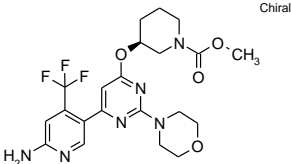
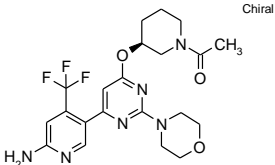
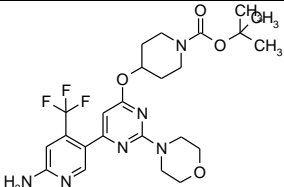
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
432		476,1, 2,16	2,46	++++	HB	+++
433		378,1, 1,31	1,13	+++	HB	HB
434		378,2, 1,46	1,14	+++	HB	HB
435		378,2, 1,44	1,13	+++	HB	HB
436		385,1, 2,25	2,58	++++	HB	+++
437		374,0, 2,14	2,42	++++	HB	+++
438		400,0, 1,90	2,04	++++	HB	+++
439		367,1, 2,20	2,47	++++	HB	+++

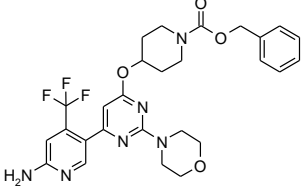
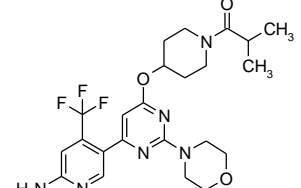
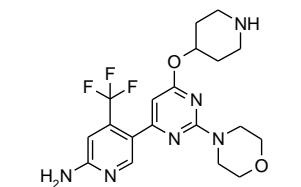
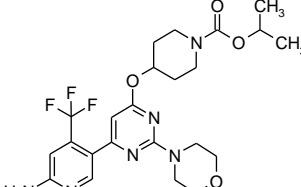
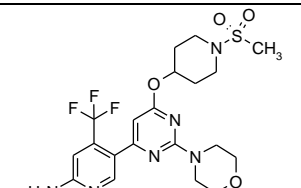
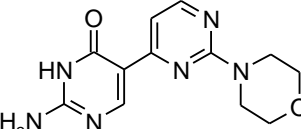
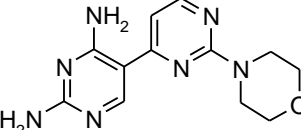
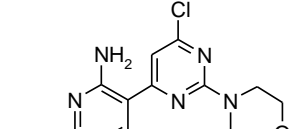
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
440		367,1, 2,07	2,29	++++	HB	+++
441		374,1, 2,07	2,26	++++	HB	+++
442		379,1, 1,94	2,19	++++	HB	+++
443		364,1, 1,41	1,10	+++	HB	HB
444		364,1, 1,33	1,16	+++	HB	HB
445		364,1, 1,37	1,10	+++	HB	HB
446		475,4, 1,99	2,52	++++	HB	++
447		418,3, 1,54	1,93	++++	HB	++

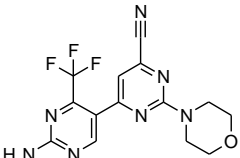
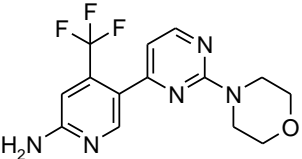
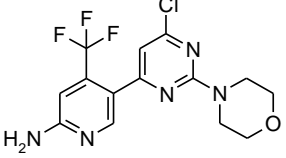
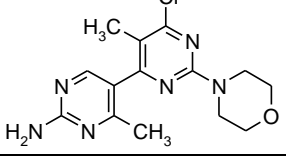
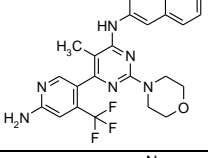
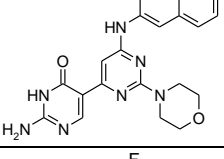
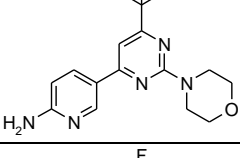
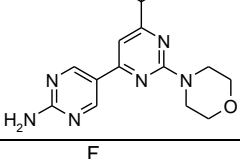
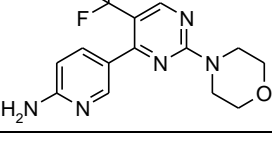
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
448		380,1, 1,98	2,06	++++	HB	+++
449		375,0, 2,00	2,21	++++	HB	+++
450		380,1, 2,01	2,19	++++	HB	++
451		381,0, 1,30	1,48, (7,22)	++++	HB	+++
452		483,0, 2,83		++++	HB	+++
453		467,0, 2,87		++++	HB	+++
454		483,0, 2,83		++++	HB	+++
455		467,0, 2,87		++++	HB	+++
456		525,1, 2,90		++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
457		599,2, 3,60		++++	HB	+++
458		495,1, 2,77		++++	HB	+++
459		425,1, 1,80		++++	HB	HB
460		511,1, 3,28		++++	HB	+++
461		503,1, 2,66		++++	HB	+++
462		275,0, 1,16	1,23, (5,79)	++++	HB	+++
463		274,0, 1,36		++++	HB	++
464		307,9, 2,09		++++	HB	++

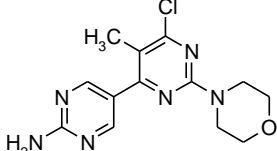
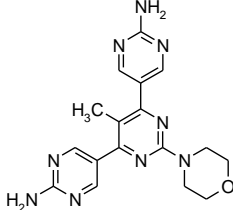
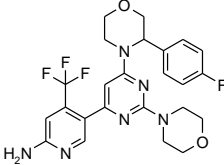
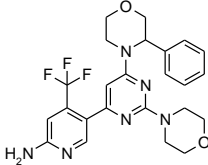
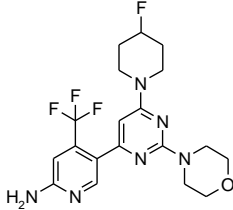
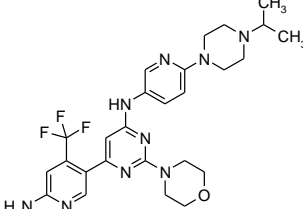
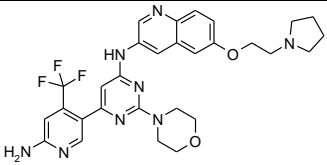
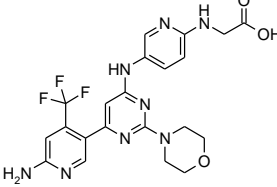
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
465		352,0, 2,46	3,57, (17,04)	++++	HB	+++
466		326,2, 1,66	2,04, (10,20)	++++	HB	++
467		360,2, 2,18	2,92, (14,71)	++++	HB	++
468		321,2, 1,84	2,35, 11,87	++++	HB	++
469		482,4, 1,70	2,08, (10,76)	++++	HB	HB
470		417,3, 1,58	1,83, (9,39)	++++	HB	+++
471		326,3, 1,98	2,53, (13,21)	++++	HB	HB
472		327,2, 2,21	3,13, (15,01)	++++	HB	+++
473		326,3, 1,76	2,24, (11,11)	+++	HB	HB

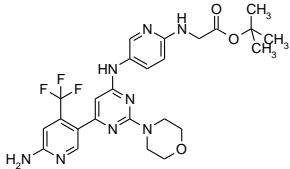
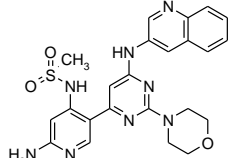
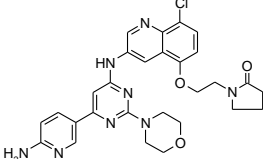
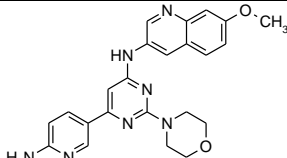
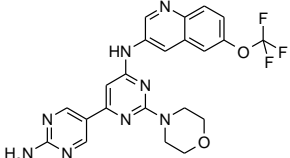
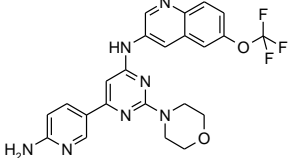
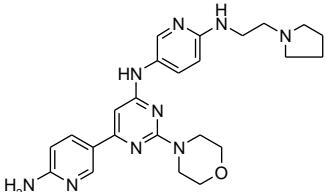
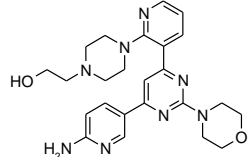
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кiназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
474		327,3, 1,97	2,69, (12,81)	++++	HB	++
475		380,3, 1,49	1,76, (8,70)	++++	HB	+++
476		395,3, 1,89		++++	HB	+++
477		422,3, 2,15		++++	HB	+++
478		273,2, 1,55	1,44, (6,80)	++++	HB	++
479		307,1, 2,05	2,33, (11,43)	++++	HB	HB
480		395,3, 1,79		++++	HB	+++
481		422,3, 2,10		++++	HB	++++
482		273,2, 1,29	1,43, (6,78)	++++	HB	+++

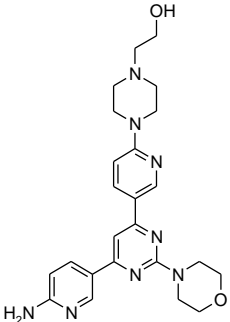
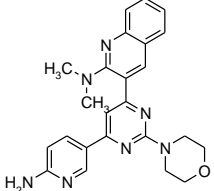
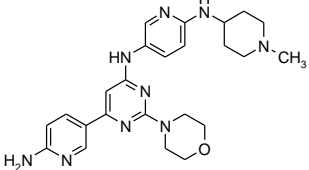
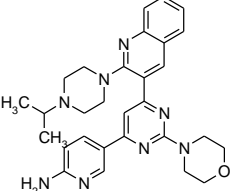
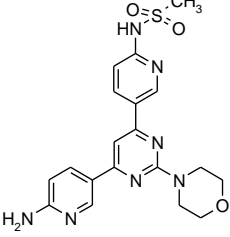
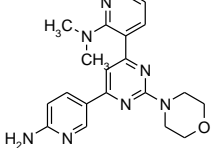
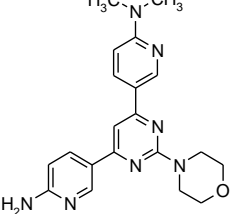
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
483		307,2, 1,96	2,58, (12,75)	++++	HB	++
484		366,3, 1,39	1,63, (7,75)	++++	HB	+++
485		505,1, 2,35	14,35 L	++++	HB	HB
486		487,2, 2,31	13,84 L	++++	HB	HB
487		427,1, 2,12	11,84 L	++++	HB	HB
488		544,2, 1,76	1,67	++++	HB	+++
489		581,2, 1,82	1,90	++++	HB	+++
490		491,1, 1,70	1,59	++++	HB	HB

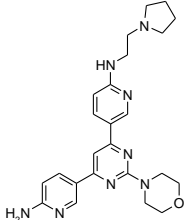
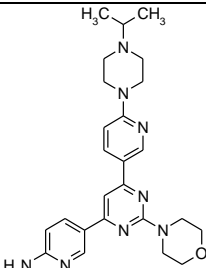
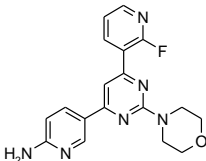
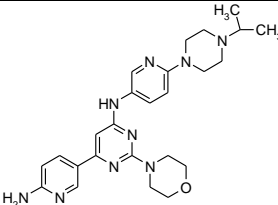
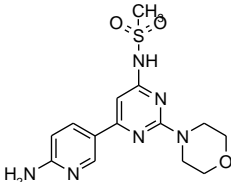
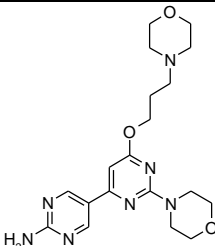
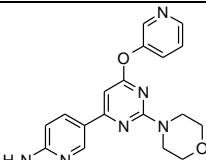
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	PX/MC (M+H, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	PI3 кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
491		547,1, 2,09	11,59 L	++++	HB	++
492		492,9, 1,78	2,24	+++	HB	HB
493		561,1, 2,20	2,46	++++	HB	HB
494		430,2, 1,97	10,65 L	++++	HB	+++
495		485,0, 2,47	15,16 L	++++	HB	++
496		484,1, 2,47	15,14 L	+++	HB	HB
497		462,4, 1,29	7,09 L	++++	HB	+++
498		463,2, 1,77	8,92 L	+++	HB	HB

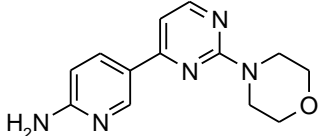
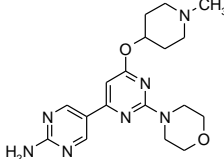
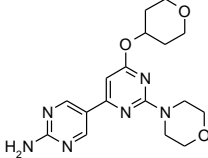
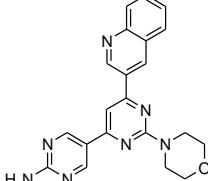
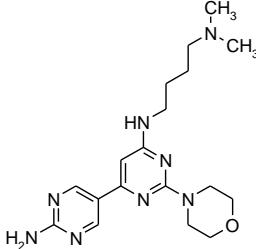
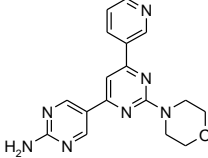
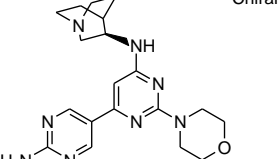
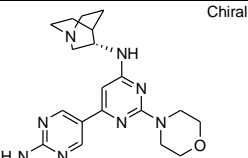
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
499		463,2, 1,72	8,24 L	++++	HB	+++
500		428,4, 1,63	10,17	++++	HB	+++
501		462,4, 1,28	1,51	++++	HB	+++
502		511,3, 2,08	11,82 L	+++	HB	HB
503		428,2, 1,93	10,1 L	++++	HB	+++
504		378,2, 1,66	7,72 L	+++	HB	HB
505		378,2, 1,76	8,73 L	++++	HB	+++

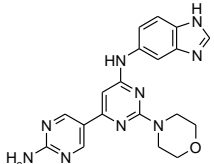
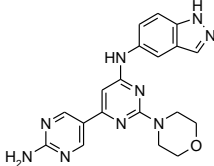
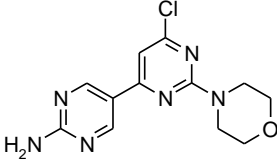
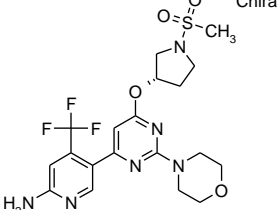
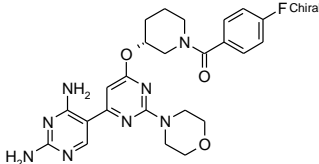
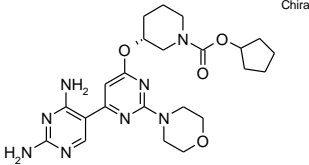
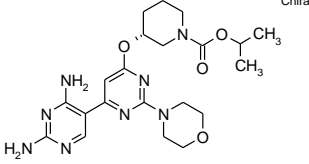
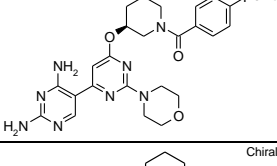
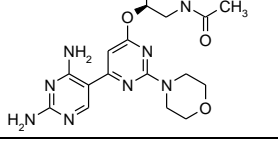
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
506		447,3, 1,78	8,02	++++	HB	HB
507		461,2, 1,8	8,93 L	++++	HB	HB
508		353,1, 2,16	2,34	++++	HB	+++
509		476,3, 1,65	7,27 L	++++	HB	+++
510		351,1, 1,74	1,70	+++	HB	HB
511		402,2, 1,65	7,51 L	++++	HB	+++
512		351,2, 1,66	7,85 L	++++	HB	+++

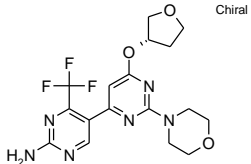
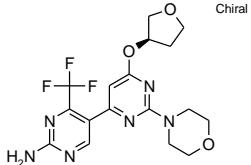
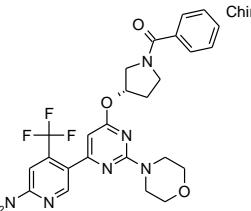
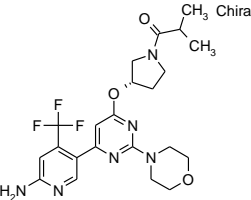
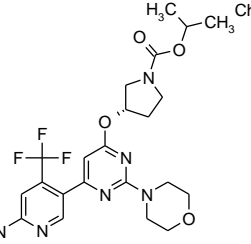
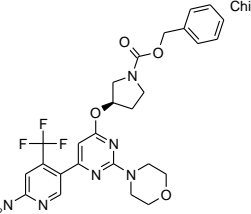
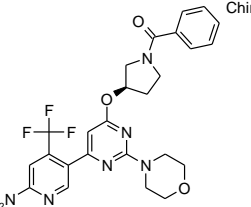
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
513		258,2, 1,48	6,33 L	++++	HB	HB
514		372,2, 1,65	7,49	++++	HB	+++
515		359,2, 2,05	11,16 L	++++	HB	++++
516		387,2, 1,54	6,71 L	++++	HB	+++
517		373,2, 0,71	5,93	+++	HB	HB
518		336,2, 1,61	8,11 L	++++	HB	++++
519		383,2, 1,44	2,04	++++	HB	HB
520		383,2, 1,53	2,09	++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кінза альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
521		390,1, 1,59	7,15 L	++++	HB	+++
522		390,1, 1,75	8,62 L	++++	HB	+++
523		293,1, 1,93	2,20	++++	HB	+++
524		489,1, 2,47		++++	HB	+++
525		495,2, 2,49		++++	HB	HB
526		485,1, 2,90		++++	HB	+++
527		459,2, 2,75		++++	HB	+++
528		495,2, 2,47		++++	HB	+++
529		415,1, 2,06		++++	HB	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
530	 Chiral	413,1, 3,09		++++	HB	+++
531	 Chiral	413,1, 3,07		++++	HB	+++
532	 Chiral	515,1, 2,74		++++	HB	+++
533	 Chiral	481,1, 2,54		+++	HB	HB
534	 Chiral	497,1, 3,01		++++	HB	+++
535	 Chiral	545,1, 3,37		++++	HB	HB
536	 Chiral	515,1, 2,79		++++	HB	HB

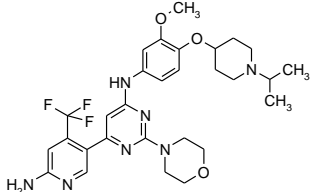
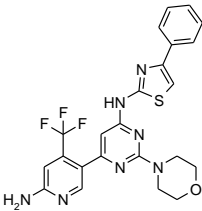
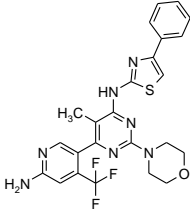
Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
537		481,1, 2,55		++++	HB	HB
538		497,1, 2,54	3,00, (15,55)	++++	HB	HB
539		469,1, 2,56		++++	HB	+++
540		489,1, 2,47		++++	HB	+++
541		417,0, 1,51	1,84, (8,78)	++++	HB	++
542		469,0, 1,76	2,27, (10,99)	++++	HB	HB
543		481,1, 1,93	2,57, (12,58)	++++	HB	+++
544		536,9, 2,47	3,38, (17,30)	++++	HB	++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	РХ/МС (М+Н, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	РІЗ кіназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
545		449,9, 3,44		++++	HB	++
546		460,0, 3,00		++++	HB	+++
547		484,5, 2,28	3,12, (15,46)	+++	HB	HB
548		427,3, 1,83	2,49, (11,84)	++++	HB	+++
549		427,3, 1,82	2,51, (11,79)	++++	HB	+++
550		360,9, 1,56		HB	HB	+++
551		358,9, 1,63		++++	HB	+++
552		558,3, 1,90		++++	++++	+++

Таблиця 1

СПОЛУКА	СТРУКТУРА	PX/MC (M+H, RT хвил.)	ВЕРХ 10 хвил. (L = 45 хвил.)	PI3 кiназа альфа, IC ₅₀	PSer473 АКТ, EC ₅₀	Пролі- ферація клітин, EC ₅₀
553		588,3, 1,92		++++	++++	++++
554		500,0; 2,46		++++	HB	+++
555		514,0; 2,62		+++	HB	HB

HB - не визначено

Chiral - хіральний

Chiral - хіральний

Сполуки, наведені в таблиці 1, синтезували за методиками 1-30 та методиками, наведеними у представлених вище прикладах 1-35. Значення PI3K IC₅₀ та pSer473 Akt EC₅₀ для інгібування фосфорилування Akt визначали за біологічними методиками 1 та 2 відповідно. Значення EC₅₀ для проліферації клітин, наведені в таблиці 1, визначали за біологічною методикою 3.

У таблиці 1 наведені значення IC₅₀ та EC₅₀ для сполук, визначені за біологічними методиками 1, 2, 3 та 4, описаними у даному винаході. У таблиці 1 "+" показує, що сполука має значення IC₅₀ або EC₅₀, що становить >25 мкМ; "++" показує, що сполука має значення IC₅₀ або EC₅₀, що становить <25 мкМ; "+++" показує, що сполука має значення IC₅₀ або EC₅₀, що становить >10 мкМ; та "++++" показує, що сполука має значення IC₅₀ або EC₅₀, що становить >1 мкМ. та "HB" у таблиці 1 показує, що значення не визначене.

Кожна із сполук, наведених у таблиці 1, має значення IC₅₀, що характеризують інгібування PI3K, рівне менше 10 мкМ. Багато які із сполук, наведених у таблиці 1, мають значення IC₅₀, що характеризують інгібування PI3K, рівне менше 1 мкМ та навіть менше 0,1 мкМ. Тому кожна із сполук є кращою окремо та є кращою як група. Значення IC₅₀ для PI3 кiнази альфа, наведені в таблиці 1, визначали шляхом дослідження витрати АТФ (аденозинтрифосфат), описаного в даному винаході в біологічній методиці 1.

Крім того, багато які із сполук, наведених у

таблиці 1, мають значення EC₅₀, що характеризують фосфорилування pSer473 Akt, рівне менше 10 мкМ. Багато які із цих сполук мають значення EC₅₀, що характеризують інгібування pAkt, рівне менше 1 мкМ та навіть менше 0,1 мкМ. У таблиці 1 наведені значення EC₅₀ для інгібування фосфорилування pSER473 АКТ. Дослідження проводили за біологічною методикою 2, описаною в даному винаході.

Крім того, багато які із сполук, наведених у таблиці 1, досліджені для визначення їхньої активності стосовно пригнічення проліферації клітин за біологічною методикою 4. Багато які із цих сполук мають значення EC₅₀, рівне менше 1 мкМ та навіть менше 0,1 мкМ, що свідчать про їхню активну здатність пригнічувати проліферацію клітин. У таблиці 1 наведені значення EC₅₀ для пригнічення проліферації лінії клітин раку яєчника A2780.

Біологічна методика 1:

Дослідження фосфорилування

Дослідження 1: Дослідження гомогенної розчиненої фази

Досліджувані сполуки розчиняють у ДМСО та відразу ж розподіляють по лунках 384-лункових флеш-планшетів по 1,25 мкл/лунку. Для ініціювання реакції в кожен лунку додають 20 мкл 6 нМ PI3 кiнази, а потім 20 мкл 400 нМ АТФ, що містить слідову кількість радіоактивної мітки АТФ та 900 нМ 1-альфа-фосфатидилінозиту (PI). Планшети нетривалий час центрифугують для видалення повітря. Реакцію проводять протягом 15 хвил. та потім її зупиняють шляхом додавання 20 мкл 100 мм ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота). Після зупинки реакції суміш інкубують протягом ночі при 4°C, щоб

за рахунок гідрофобної взаємодії ліпідний субстрат зв'язався з поверхнею флеш-планшети. Потім рідину змивають із лунок та мічений субстрат досліджують за допомогою сцинтиляційного лічильника.

Дослідження 2: Одностадійне дослідження твердої фази

Методика аналогічно використаній в дослідженні 1, за тим виключенням, що ліпідний субстрат (1-альфа-фосфатидилінозит (PIP)) спочатку розчиняють у буфері, що утворює покриття, та інкубують у флеш-планшеті при кімнатній температурі протягом ночі, щоб за рахунок гідрофобної взаємодії ліпідний субстрат зв'язався з поверхнею флеш-планшети. Потім незв'язаний субстрат змивають. У день проведення дослідження в кожен лунку додають 20 мкл 6 нМ PI3 кінازی, а потім 20 мкл 400 нМ АТФ, що містить слідову кількість радіоактивної мітки АТФ. Разом з ферментом та АТФ сполуки додають у планшети, покриті ліпідом. Планшети нетривалий час центрифугують для видалення повітря. Реакцію проводять протягом 2-3 год. Реакцію зупиняють шляхом додавання 20 мкл 100 мМ ЕДТК або шляхом відразу ж проведення промивання. Фосфорильований ліпідний субстрат досліджують за допомогою сцинтиляційного лічильника.

Дослідження 3: Дослідження витрати АТФ

Досліджувані сполуки розчиняють у ДМСО та відразу ж розподіляють по лунках 384-лункових планшетів по 1,25 мкл/лунку. Для ініціювання реакції в кожен лунку додають 25 мкл 10 нМ PI3 кінازی та 5 мкг/мл 1-альфа-фосфатидилінозиту (PI), а потім 25 мкл 2 мМ АТФ. Реакцію проводять до вичерпування приблизно 50% АТФ та потім реакцію зупиняють шляхом додавання 25 мкл розчину кінازی Glo, придбаного у фірми Promega. Після зупинки реакції суміш інкубують протягом 5 хвилин та потім вміст АТФ, що залишився, визначають за допомогою люмінесценції.

Біологічна методика 2:

Дослідження pSer473 Akt для вивчення шляху PI3K

У цій методиці описане дослідження стану pSer473-Akt, опосередкованого за допомогою PI3K, після лікування типовими інгібіторами запропонованими в даному винаході.

Клітини A2780 культивують у МДСІ (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла), до якого додані 10% ФБС (фетальна бичача сироватка), L-глутамін, піруват натрію та антибіотики. Клітини в цьому ж середовищі при щільності 15000 клітин/лунку поміщають в 96-лункові планшети для вирощування культур тканин, у яких зовнішні лунки є порожніми, та дають їм зв'язуватися з лунками протягом ночі.

Досліджувані сполуки, одержані в ДМСО, додатково розбавляють до 500-разових необхідних кінцевих концентрацій, а потім розбавляють у культуральному середовищі до 2-разових кінцевих концентрацій кінцевої концентрації. Однакові об'єми 2× сполук додають у лунку 96-лункових планшетів та інкубують при 37 °C протягом 1 год. Потім середовище та сполуку видаляють, планшети охолоджують та клітини піддають лізису в літи-

чному буфері (150 мМ NaCl, 20 мМ Tris [трис(гідроксиметиламінометан)] pH 7,5, 1 мМ ЕДТК, 1 мМ ЕГТО (етиленглікольтетраоцтова кислота), 1% Triton X-100), до якого додані інгібітори фосфатази та протеази. Після ретельного перемішування лізати поміщають у планшети, призначені для визначення вмісту pSer473Akt та повного вмісту Akt, що випускаються фірмою Meso Scale Discovery (MSD), та при струшуванні інкубують протягом ночі при 4 °C. Планшети промивають промивним буфером 1×MSD та зв'язані аналізовані речовини реєструють за допомогою вторинних антитіл. Після інкубації із вторинними антитілами при кімнатній температурі протягом 1-2 год. планшети повторно промивають та у лунки додають буфер зчитування T (MSD) при концентраціях 1,5×.

Визначення проводять за допомогою приладу для зчитування SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery). Відношення сигналів pSer473Akt та повного Akt використовують для корекції нестабільностей та шляхом зіставлення повних сигналів для клітин, оброблених сполукою та тільки за допомогою ДМСО, визначають виражене у відсотках інгібування pSer473Akt та його використовують для визначення значень EC₅₀ для кожної сполуки.

Біологічна методика 3:

Дослідження фармакологічної модуляції мішені та ефективності з використанням моделі ксено-трансплантату раку яєчників

Клітини A2780 раку яєчників, отримані від фірми George Coukos (Fox Chase Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA) тримають у МДСІ (Invitrogen, Inc.), до якого додають 10% термічно активованої фетальної бичачої сироватки, що містить 1% глутаміну. Клітини розмножують за методикою, рекомендованою Dr. Coukos та співроб. Для всіх фармакологічних досліджень *in vivo* використовують самок мишей nu/nu (у віці 8-12, 20-25 г, Charles River). Мишей тримають та використовують відповідно до настанови штату та федерального посібнику з гуманного використання та утримання піддослідних тварин та їм у необмеженій кількості надають корм та воду. Ракові клітини збирають зі стадії середини логарифмічного росту культур з використанням суміші трипсин-ЕДТК (Invitrogen, Inc.). У правий бік кожної миші підшкірно вводять 5 млн. клітин. Лікування сполукою починають, коли об'єм пухлини досягає 300-400 мм³ при дослідженні PK/PD та 200-300 мм³ при дослідженні ефективності. Всі досліджувані сполуки вводять перорально. Об'єми пухлин визначають за допомогою програмного забезпечення StudyDirector.

Для дослідження *in vivo* зміни модуляції мішені PK/PD у часі пухлинні тканини вирізають у кожній миші в різні моменти часу, що становлять від 30 хвил. до 36 год. після перорального введення однократної дози сполуки (60 або 100 мг/кг) або розчиннику. При дослідженні залежності від дози для PK/PD мишей, у яких є пухлина, однократно перорально вводять сполуку при різних концентраціях (10, 30, 60 та 100 мг/кг або розчинник) та пухлини вирізають через 10 або 24 год. після введення. Проби крові беруть шляхом пункції серця за допомогою шприца, покритого сульфатом гепарину.

Вирізани пухлини швидко заморожують твердим діоксидом вуглецю та подрібнюють у криогенній ступці, охолоджуваній рідким азотом, а потім піддають лізису в холодному буфері для екстракції (Biosource), до якого додана таблетка інгібітору протеази (повний; без ЕДТК, Amersham). Після центрифугування лізатів пухлин при 300×g протягом 10 хвил. при 4 °C збирають надосадкові рідини та за допомогою BCA (BioRad) у кожній надосадковій рідині визначають концентрацію білку. Однакові кількості білку, взяті з кожного лізату, вводять у гелі 10% Tris-гліцин (Invitrogen) та піддають електрофорузу в гелі додецилсульфат натрій-поліакриламід (SDS-PAGE) та потім білки переносять із гелю на мембрану з полівініліденофториду. На мембрані наносять антитіла, які розпізнають phosphoAkt^{Ser473} або phosphoAkt^{Thr308} (Cell Signaling), а потім зорячий анти-кролячий Ig конюгований з HRP (Amersham). Смуги, що відповідають позитивній реакції, виявляють за посиленою хемілюмінесценцією з використанням рентгенівської плівки. Аналогічні методики використовують при визначенні повного вмісту АКТ у тих же лізатах пухлин для застосування з метою нормування при визначенні повного вмісту білку в кожному дослідженні. Сканують щільність смуги, що відповідає позитивній реакції, на рентгенівській плівці та модуляцію мішені для кожної сполуки представляють у вигляді вираженого у відсотках інгібування кожною сполукою та проводять зіставлення з даними для лікування розчинником. Для опису активності модуляції мішені сполукою встановлюють діапазони інгібування мішені (<50%, 50-75%, >75% у порівнянні з лікуванням розчинником).

Для дослідження ефективності клітини A2780 раку яєчників (5×10^6 в 100 мкл культурального середовища МДСІ) вводять підшкірно в правий бік кожної миші п/п. Коли об'єм пухлини досягає приблизно 200 мм³, мишам щодня або два рази на добу вводять сполуку у трьох концентраціях (звичайно 10, 30 та 100 мг/кг) в 100 мкл. Ріст пухлини та масу тіла тварини визначають два рази на тиждень та щодня проводять клінічні дослідження для виявлення можливої токсичності, пов'язаної з лікуванням. Дослідження звичайно завершують, коли в групі тварин, яких лікують розчинником, пухлина досягає 2500 мм³ або спостерігаються несприятливі клінічні прояви. Активізація шляху передачі сигналу PI3K приводить до фосфорилування розташованої нижче в шляху передачі сигналу молекули Akt по Ser⁴⁷³ та/або Thr³⁰⁸. Модуляцію фосфорилування Akt^{Ser473} сполукою у ксенотрансплантатах пухлини A2780 досліджують у різні моменти часу, що становлять від 30 хвил. до 36 год. після введення однієї дози сполуки, рівної 60 або 100 мг/кг. У таблиці 2 наведені дані по модуляції фосфорилування АКТ^{Ser473} типовими сполуками через 8 або 10 год.. Встановлюють виражені у відсотках діапазони інгібування, що становлять <50%, 50-75% та >75% у порівнянні з лікуванням розчинником.

Таблиця 2

Модуляція
фосфорилування Akt^{Ser473} типовими
піримідиними, запропонованими в даному винаході

Сполука	60 мг/кг	100 мг/кг
91 протягом 8 год.		>50%
183 протягом 8 год.		50-75%
103 протягом 8 год.		<50%
10 протягом 10 год.	>75%	>75%
84 протягом 10 год.	50-75%	
76 протягом 10 год.	>75%	>75%
66 протягом 10 год.	<50%	

Ефективність сполуки 91 досліджують із використанням моделі ксенотрансплантату пухлини A2780. Мишам, у яких є пухлини A2780, два рази на добу перорально вводять сполуки 91 по 10 та 60 мг/кг. Пригнічення росту пухлин (50%) спостерігається при лікуванні з використанням дози, рівної 60 мг/кг, а при використанні дози, рівної 10 мг/кг, пригнічення росту не спостерігається (фіг. 1).

Помірне пригнічення росту пухлин сполукою 91 при дозі, рівній 60 мг/кг, при щоденному введенні обумовлене його короточасним модулюючим впливом на мішень (інгібування, що становить 50%, триває протягом 8 год.). Тому на моделі A2780 досліджена протипухлинна ефективність інших сполук (сполука 10, сполука 76 та сполука 66), які виявляють більш тривале інгібування Akt^{Ser473} (інгібування, що становить >50%, протягом > 10 год.) у пухлинах A2780. Сполуку вводять перорально щодня, коли об'єм пухлини досягає приблизно 200 мм³. Сполука 10 виявляє залежне від дози пригнічення росту пухлин: 40% при 30 мг/кг, 70% при 60 мг/кг та зупинку росту пухлин при 100 мг/кг (фіг. 2). Аналогічне залежне від дози пригнічення росту пухлин для моделі пухлини A2780 виявляється при лікуванні сполукою 76 у дозі, рівній 30 та 60 мг/кг (фіг. 3), та виявлено, що сполука 84 має меншу протипухлинну активність (<50% TGI при 60 мг/кг) (фіг.4).

Протипухлинна активність сполуки 10 також досліджена в режимі більш частого введення (два рази на добу). Як показано на фіг. 5, сполука 10 проявляє значну протипухлинну активність при проведеному два рази на добу введенні дози, рівної 30 мг/кг. Примітно, що пригнічення росту пухлин при проведеному два рази на добу введенні дози, рівної 30 мг/кг, є більш значним, ніж при одноразовому введенні еквівалентної добової дози (60 мг/кг, фіг. 2). У цьому дослідженні сполуки добре переносяться. Цей результат показує, що пролонговане, але менш сильне інгібування мішені (що охоплює весь період введення, але при інгібуванні мішені, що становить <75%) у пухлинах A2780 сполукою 10 може забезпечити значну протипухлинну ефективність.

Хоча описано та проілюстрований кращий варіант здійснення даного винаходу, слід розуміти, що без відхилення від сутності та обсягу даного винаходу в нього можна внести різні зміни.

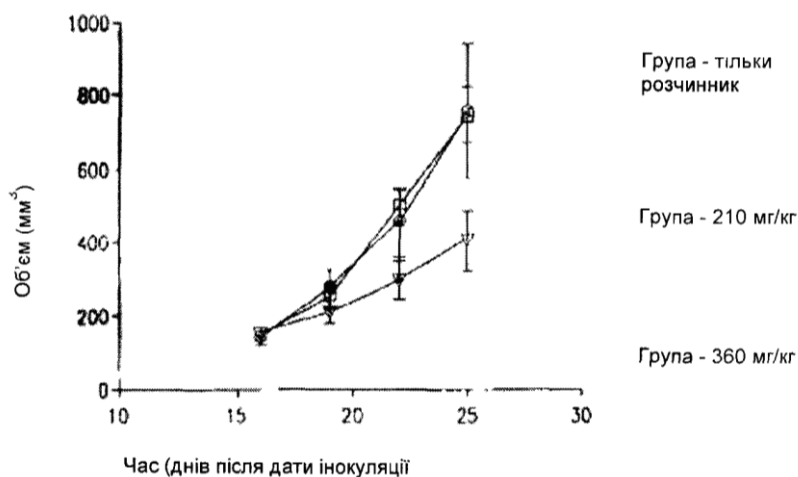
Біологічна методика 4:

Дослідження проліферації клітин A2780.

Здатність сполук, запропонованих у даному винаході, пригнічувати проліферацію клітин визначають за допомогою реагенту Cell Titer Glo, що продається фірмою Promega Corporation. Клітини A2780 раку яєчників висівають в оброблені тетрацикліном 96-лункові планшети при щільності 1000 клітин/лунку в середовищі МДСІ, до якого додані 10% ФБС, 1% піруват натрію та 1% суміші пеніциліну зі стрептоміцином, не менше, ніж за 2 год. до додавання сполуки. Для кожної концентрації досліджуваної сполуки аліквоти по 2 мкл (500×) сполуки або 100% ДМСО розводять в 500 мкл культура-

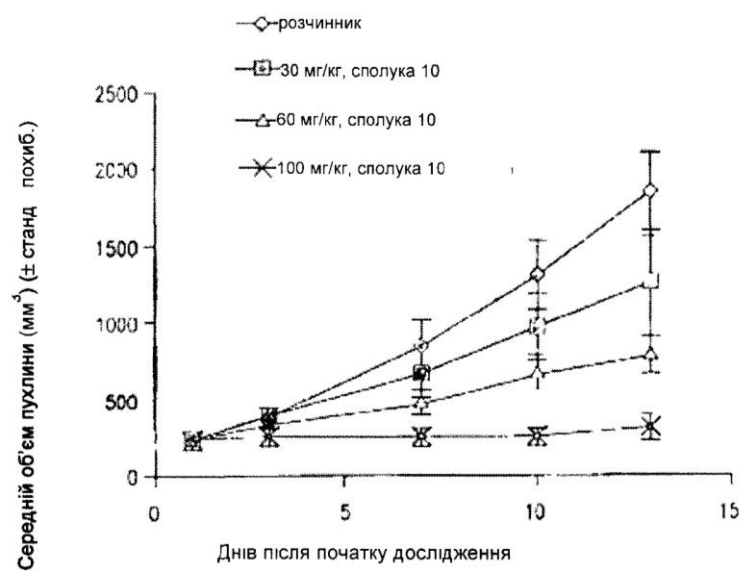
льного середовища до концентрації 2× та потім розводять до концентрації 1× разом із клітинами. Клітини інкубують протягом 72 год. при 37°, 5% CO₂. Після інкубації протягом 72 год. додають реагент Cell Titer Glo та визначають кількість життєздатних клітин, що залишилися після впливу сполуки, та розраховують значення EC₅₀. Дослідження проводять відповідно до інструкцій виготовлювача (Promega Corporation, Madison, WI, USA). Для кожних експериментальних умов дослідження проводять двічі. Результати наведені в таблиці 1.

Сполука 91 (перорально, щоденно)



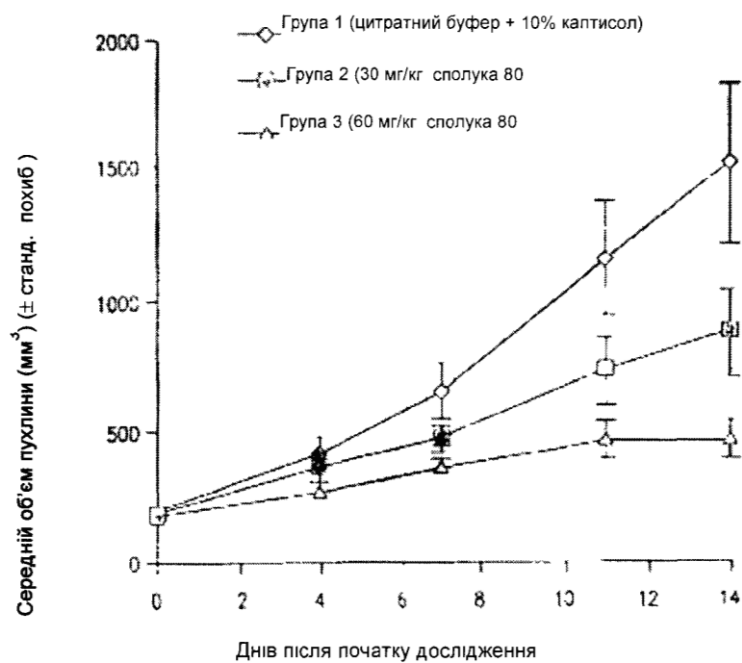
Фіг. 1

Сполука 10 (перорально, щоденно)



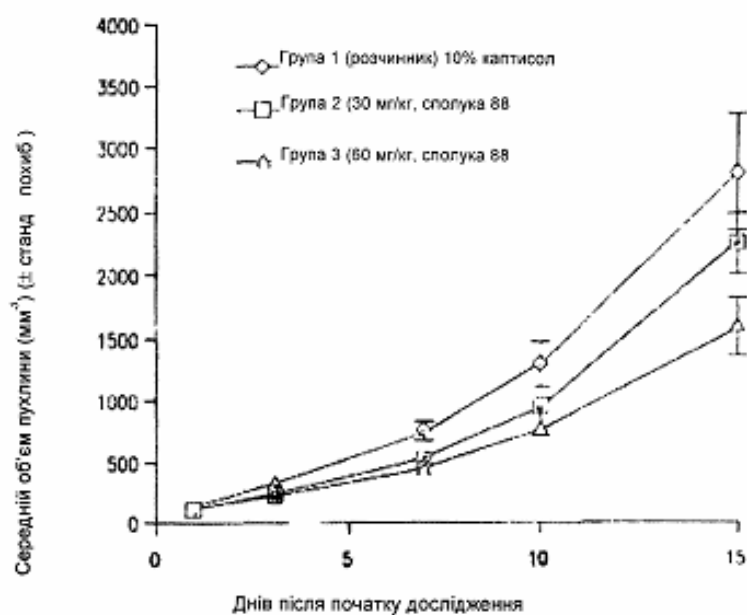
Фіг. 2

Сполука 76 (перорально, щоденно)



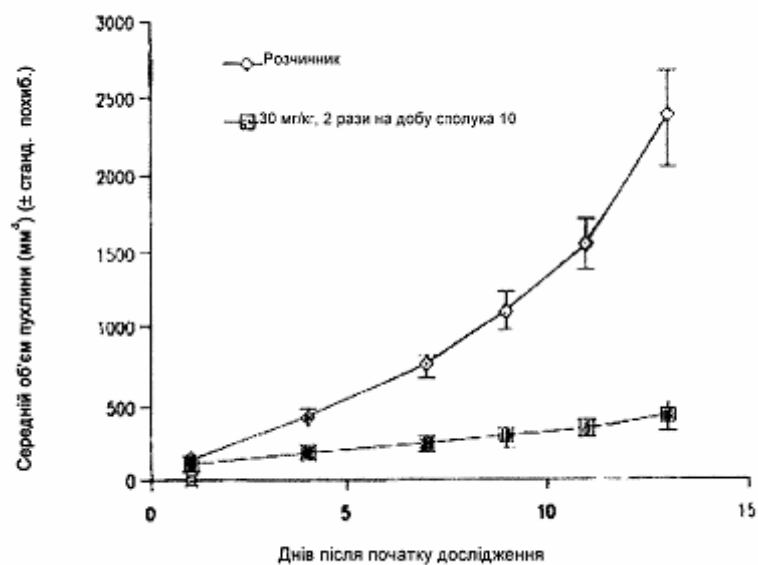
Фіг. 3

Сполука 84 (перорально, щоденно)



Фіг. 4

Сполука 10 (перорально, 2 рази на добу)



Фіг. 5