

Галузь техніки, якої стосується винахід

Даний винахід стосується ариламіноспирт-заміщених 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хінолінів (які далі називаються як "сполуки загальної формули (I)"), як описано і визначено в даній заявці, способів одержання вищезазначених сполук, проміжних сполук для одержання вищезазначених сполук, фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять вищезазначені сполуки, і застосування вищезазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, зокрема гіперпроліферативного порушення і/або порушення ангіогенезу, у вигляді окремого засобу або в комбінації з іншими активними компонентами.

Передумови створення винаходу

В останнє десятиліття концепція розробки протиракових лікарських засобів, мішенями яких є патологічно активні протеїнкінази, привела до ряду успіхів. На додаток до дій протеїнкіназ, ліпідкінази також відіграють важливу роль в генерації критичних регулюючих вторинних месенджерів. Родина PI3K ліпідкіназ продукує 3'-фосфоінозитиди, які зв'язуються з множиною клітинних мішеней і активують їх, починаючи широкий діапазон каскадів передачі сигналів (Vanhaesebroeck і ін., 2001; Tokar, 2002; Pendaries і ін., 2003; Downes і ін., 2005). Ці каскади в кінцевому рахунку викликають зміни у багатьох клітинних процесах, включаючи проліферацію клітин, життєздатність клітин, диференціювання, транспорт в везикулах, міграцію і хемотаксис.

PI3K можуть бути розділені на три різні класи на основі відмінностей і в структурі, і в перевазі до субстрату. У той час, як члени родини класу II PI3K були залучені в регулювання росту пухлини (Brown & Shepherd, 2001; Traer і ін., 2006), більша частина дослідження зосередилася на ферментах класу I і їх ролі при раку (Stauffer і ін., 2005; Stephens і ін., 2005; Vivanco & Sawyers, 2002; Workman, 2004; Chen і ін., 2005; Hennessy і ін., 2005; Cully і ін., 2006).

PI3K класу I були традиційно розділені на два різні підкласи на основі розходжень в складі білкової суб'єдиниці. PI3K класу I_A складаються із каталітичної p110 суб'єдиниці (p110 α , β або δ), гетеродимеризованої з членом родини p85 регулюючих суб'єдиниць. Навпаки, каталітична суб'єдиниця PI3K класу I_B (p110 γ) гетеродимеризується з іншою p101 регулюючою суб'єдиницею (розглянуто Vanhaesebroeck & Waterfield, 1999; Funaki і ін., 2000; Katso і ін., 2001). С-термінальна ділянка цих білків містить каталітичний домен, який має віддалену гомологію до протеїнкіназ. Структура PI3K γ подібна p110 класу I_A, але не містить N-термінальної p85 зв'язувальної ділянки (Domin & Waterfield, 1997). Хоча вони подібні за загальною структурою, гомологія між каталітичними p110 суб'єдиницями є низькою або середньою. Найвища гомологія між PI3K ізоформами знаходиться в кишені кінази кіназного домену.

PI3K ізоформи класу I_A зв'язуються з активованими рецепторними тирозинкіназами (RTK) (включаючи PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-KIT, CSF-R і Met), або з тирозин фосфорилуваними адаптерними білками (такими як Grb2, Cbl, IRS-1 або Gab1), через їх p85 регулюючі суб'єдиниці, що приводить до стимуляції ліпідкіназної активності. Активація ліпідкіназної активності p110 β і p110 γ ізоформ, як показано, відбувається у відповідь на зв'язування з активованими формами *ras* онкогена (Kodaki і ін., 1994). Фактично, онкогенна активність цих ізоформ може вимагати зв'язування з *ras* (Kang і ін., 2006). Навпаки, p110 α і p110 δ ізоформи показують онкогенну активність незалежно від зв'язування *ras*, через конститутивну активацію Akt.

PI3K класу I каталізують перетворення PI(4,5)P₂ [PIP₂] в PI(3,4,5)P₃ [PIP₃]. Продукування PIP₃ за допомогою PI3K залучає множинні сигнальні процеси, які регулюють і координують біологічні кінцеві точки клітинної проліферації, клітинної життєздатності, диференціювання і клітинної міграції. PIP₃ зв'язується білками що містять домен Pleckstrin-гомології (PH), включаючи фосфоінозитид-залежну кіназу, PDK1 і Akt прото-онкогенний продукт, обмежуючи ці білки в ділянках активної передачі сигналів і також безпосередньо сприяючи їх активації (Klippel і ін., 1997; Fleming і ін., 2000; Itoh & Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Ця спільна локалізація PDK1 з Akt полегшує фосфорилування і активацію Akt. Карбокси-термінальне фосфорилування Akt на Ser⁴⁷³ сприяє фосфорилуванню Thr³⁰⁸ в петлі активації Akt (Chan & Tsichlis, 2001; Hodgkinson і ін., 2002; Scheid і ін., 2002; Hresko і ін., 2003). При активації Akt фосфорилує і регулює множину шляхів, що регулюють кінази, які безпосередньо впливають на прогресію клітинного циклу і клітинну життєздатність.

Багато із ефектів активації Akt опосередковуються через її негативне регулювання шляхів, які впливають на життєздатність клітини і які звичайно дисрегульовані при раку. Akt сприяє життєздатності пухлинних клітин шляхом регулювання компонентів апоптозних механізмів і механізмів клітинного циклу. Akt - одна з декількох кіназ, яка фосфорилує і інактивує про-апоптичні білки BAD (del Peso і ін., 1997; Pastorino і ін., 1999). Akt може також сприяти клітинній життєздатності через блокування цитохром C-залежної каспазної активації шляхом фосфорилування каспази 9 на Ser¹⁹⁶ (Cardone і ін., 1998).

Akt впливає на генну транскрипцію на декількох рівнях. Akt-опосередковане фосфорилування MDM2 E3 убіквітинліази на Ser¹⁶⁶ і Ser¹⁸⁶ полегшує ядерний імпорт MDM2 і формування і активацію комплексу убіквітинліази. Ядерний MDM2 націлюється на p53 пухлинний супресор для деградації, процесу, який може бути заблокований LY294002 (Yar і ін., 2000; Ogawara і ін., 2002). Спадне регулювання p53 за допомогою MDM2 негативно впливає на транскрипцію p53-регульованих про-апоптичних генів (наприклад, Bax, Fas, PUMA і DR5), інгібітор клітинного циклу, p21^{Cip1} і PTEN пухлинний супресор (Momand і ін., 2000; Hurr і ін., 2000; Mayo і ін., 2002; Su і ін., 2003). Подібним чином, Akt-опосередковане фосфорилування факторів транскрипції Forkhead FKHR, FKHL і AFX (Kops і ін., 1999; Tang і ін., 1999), полегшує їх зв'язування з білками 14-3-3 і експорт із клітинного ядра в цитозоль (Brunet і ін., 1999). Ця функціональна інактивація активності Forkhead також впливає на транскрипцію про-апоптичних і про-ангіогенних генів, включаючи транскрипцію ліганда Fas (Ciechomska і ін., 2003) Bim, члена про-апоптичної Bcl-2 родини (Dijkers і ін., 2000), і антагоніста ангіопоетину-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly і ін., 2004). Фактори транскрипції Forkhead регулюють експресію інгібітору циклін-залежної кінази (Cdk) p27^{Kip1}. Дійсно, інгібітори PI3K, як було продемонстровано, індукують експресію

p27^{Kip1}, що приводить до інгібування Cdk1, зупинки клітинного циклу і апоптозу (Dijkers і ін., 2000). Також повідомляють, що Akt фосфорилує p21^{Cip1} на Thr¹⁴⁵ і p27^{Kip1} на Thr¹⁵⁷, полегшуючи їх асоціацію з білками 14-3-3, що приводить до ядерного експорту і утримання в цитоплазмі, запобігаючи їх інгібуванню Cdkс ядра (Zhou і ін., 2001; Motti і ін., 2004; Sekimoto і ін., 2004). На додаток до цих ефектів, Akt фосфорилує IKK (Romashkova & Makarov, 1999), що приводить до фосфорилування і деградації IκB і наступної ядерної транслокації NFκB, що приводить до експресії генів життєздатності, таких як IAP і Bcl-X_L.

Шлях PI3K/Akt також пов'язаний з супресією апоптозу через JNK і p38^{MAPK}. MAP кінрази, які пов'язані з індукцією апоптозу. Akt, як вважається, пригнічує сигнальний шлях JNK і p38^{MAPK} через фосфорилування і інгібування двох JNK/p38 регулюючих кіназ, регулюючої сигнал апоптозу кінازی 1 (ASK1) (Kim і ін., 2001; Liao & Hung, 2003; Yuan і ін., 2003), і кінازی змішаного походження 3 (MLK3) (Lopez-Illasaca і ін., 1997; Barthwal і ін., 2003; Figueroa і ін., 2003). Індукція p38^{MAPK} активності спостерігається в пухлинах, що лікуються за допомогою цитотоксичних засобів, і потрібна для цих засобів для індукції смерті клітини (розглянуто Olson і Hallahan, 2004). Таким чином, інгібітори шляху PI3K можуть сприяти активностям цитотоксичних лікарських засобів, що вводяться спільно.

Додаткова роль для передачі сигналів PI3K/Akt залучає регулювання прогресії клітинного циклу через модуляцію активності Глікоген синтаз кінازی 3 (GSK3). Активність GSK3 підвищена в нерухомих клітинах, де вона фосфорилує циклін D₁ на Ser²⁸⁶, націлюючи білок для убиквітинації і деградації (Diehl і ін., 1998) і блокуючи вхід в S-фазу. Akt інгібує активність GSK3 через фосфорилування на Ser⁹ (Cross і ін., 1995). Це приводить до підвищення рівнів цикліну D₁, що сприяє прогресії клітинного циклу. Інгібування активності GSK3 також впливає на проліферацію клітин через активацію wnt/бета-катенінового сигнального шляху (Abbosh & Nephew, 2005; Naito і ін., 2005; Wilker і ін., 2005; Segrelles і ін., 2006). Akt-опосередковане фосфорилування GSK3 приводить до стабілізації і ядерної локалізації бета-катенінового білка, що у свою чергу приводить до збільшення експресії c-myc і цикліну D₁, мішеней бета-катенінового/Tcf шляху.

Хоча передача сигналів PI3K використовується багатьма мережами передачі сигналів, пов'язаними з онкогенами і пухлинними супресорами, PI3K та її активність були безпосередньо пов'язані з раком. Надекспресія обох ізоформ p110α і p110β спостерігалася в пухлинах сечового міхура і товстої кишки і в клітинних лініях, і надекспресія взагалі корелює з збільшеною активністю PI3K (Bénistant і ін., 2000). Також повідомлялося про надекспресію p110α в пухлинах яєчника і шийки матки і пухлинних клітинних лініях, так само як в лускатоклітинних карциномах легені. Надекспресія p110α в лініях пухлини шийки матки і яєчника пов'язана з збільшенням активності PI3K (Shayesteh і ін., 1999; Ma і ін., 2000). Підвищена активність PI3K спостерігалася при колоректальних карциномах (Phillips і ін., 1998) і збільшена експресія спостерігалась при карциномах молочної залози (Gershtein і ін., 1999).

За минулі декілька років соматичні мутації в гені, що кодує p110α (PIK3CA), були ідентифіковані в багатьох типах раку. Дані, зібрані до нашого часу, свідчать, що PIK3CA мутувана приблизно в 32 % випадків колоректального раку (Samuels і ін., 2004; Ikenoue і ін., 2005), 18-40% раку молочної залози (Bachman і ін., 2004; Campbell і ін., 2004; Levine і ін., 2005; Saal і ін., 2005; Wu і ін., 2005), 27% гліобластом (Samuels і ін., 2004; Hartmann і ін., 2005; Gallia і ін., 2006), 25% раку шлунка (Samuels і ін., 2004; Byun і ін., 2003; Li і ін., 2005), 36% гепатоцелюлярної карциноми (Lee і ін., 2005), 4-12% раку яєчника (Levine і ін., 2005; Wang і ін., 2005), 4% раку легені (Samuels і ін., 2004; Whyte & Holbeck, 2006), і до 40% раку ендометрію (Oda і ін., 2005). Повідомлялося про мутації PIK3CA при олігодендромі, астроцитомі, медулобластомі, а також пухлинах щитовидної залози (Broderick і ін., 2004; Garcia-Rostan і ін., 2005). На основі спостережуваної високої частоти мутації PIK3CA - один із двох найбільш часто генів, що зазнають мутацій, пов'язаних з раком, другим є K-ras. Більш ніж 80 % групи мутацій PIK3CA знаходиться в межах двох ділянок білка, спірального (E545K) і каталітичного доменів (H1047R). Біохімічний аналіз і дослідження експресії білка продемонстрували, що обидві мутації приводять до збільшення конститутивної p110α каталітичної активності і фактично є онкогенними (Bader і ін., 2006; Kang і ін., 2005; Samuels і ін., 2005; Samuels & Ericson, 2006). Нещодавно повідомлялося, що фібробласти ембріона PIK3CA нокаутної миші не мали спадної передачі сигналів від різних рецепторів фактора росту (IGF-1, Інсулін, PDGF, EGF), і є резистентними до перетворення множиною онкогенних RTK (IGFR, EGFR дикого типу і соматичні активуючі мутанти EGFR, Her2/Neu) (Zhao і ін., 2006).

Функціональні дослідження PI3K *in vivo* продемонстрували, що siPHK-опосередкована спадна регуляція p110β інгібує і фосфорилування Akt і ріст пухлини клітин HeLa у голих мишей (Czauderna і ін., 2003). В подібних експериментах siPHK-опосередкована спадна регуляція p110β, як також показано, інгібувала ріст клітин злоякісної гліоми *in vitro* та *in vivo* (Pu і ін., 2006). Інгібування функції PI3K домінант-негативними p85 регулюючими суб'єдніцями може блокувати мітогенез і клітинну трансформацію (Huang і ін., 1996; Rahimi і ін., 1996). Декілька соматичних мутацій в генах, що кодують p85α і p85β регулюючі суб'єдніці PI3K, які приводять до підвищеної ліпідкіназної активності, були також ідентифіковані в багатьох ракових клітинах (Janssen і ін., 1998; Jimenez і ін., 1998; Philp і ін., 2001; Jucker і ін., 2002; Shekar і ін., 2005). Нейтралізація антитіл PI3K також блокує мітогенез і може викликати апоптоз *in vitro* (Roche і ін., 1994; Roche і ін., 1998; Bénistant і ін., 2000). Контрольно-перевірочні *in vivo* дослідження з використанням інгібіторів PI3K LY294002 і вортманіну демонструють, що інгібування передачі сигналів PI3K уповільнює ріст пухлини *in vivo* (Powis і ін., 1994; Schultz і ін., 1995; Semba і ін., 2002; Ihle і ін., 2004).

Надекспресія активності PI3K класу I або стимуляція їх ліпідкіназних активностей пов'язана з резистентністю як до націлених (таких як іматиніб і тратсузумаб), так і цитотоксичних хіміотерапевтичних підходів, а також променевої терапії (West і ін., 2002; Gupta і ін., 2003; Osaki і ін., 2004; Nagata і ін., 2004; Gottschalk і ін., 2005; Kim і ін., 2005). Активація PI3K, як також було показано, приводить до експресії білка-1 з множиною медикаментозною резистентністю (MRP-1) в клітинах раку передміхурової залози і наступної

індукції резистентності до хіміотерапії (Lee і ін., 2004).

Важливість передачі сигналів PI3K при канцерогенезі додатково підкреслена результатами про те, що пухлинний супресор PTEN, PI(3)P фосфатаза належить до звичайно інактивованих генів при людських типах раку (Li і ін., 1997; Steck і ін., 1997; Ali і ін., 1999; Ishii і ін., 1999). PTEN дефосфорилує PI(3,4,5)P₃ до PI(4,5)P₂, таким чином антагонізуючи PI3K-залежну передачу сигналів. Клітини, що містять функціонально неактивний PTEN, мають підвищені рівні PIP₃, високі рівні активності передачі сигналів PI3K (Haas-Kogan і ін., 1998; Myers і ін., 1998; Taylor і ін., 2000), збільшений проліферативний потенціал і зменшену чутливість до про-апоптичних стимулів (Stambolic і ін., 1998). Відновлення функціонального PTEN пригнічує передачу сигналів PI3K (Taylor і ін., 2000), інгібує клітинний ріст і повторно сенситивізує клітини до про-апоптичних стимулів (Myers і ін., 1998; Zhao і ін., 2004). Подібним чином, відновлення функції PTEN в пухлинах, що не мають функціонального PTEN, інгібує ріст пухлини *in vivo* (Stahl і ін., 2003; Su і ін., 2003; Tanaka & Grossman, 2003) і сенситивізує клітини до цитотоксичних засобів (Tanaka & Grossman, 2003).

Сигнальний вхід до класу I PI3K є різними і можуть бути виведені через генетичні аналізи. Таким чином, активація AKT була порушена в p110 α -дефіцитних фібробластах ембріона миші (MEF) при стимуляції класичними лігандами рецепторної тирозинкінази (RTK) (такими як, наприклад, EGF, інсулін, IGF-1, і PDGF) (Zhao і ін., 2006). Однак, MEF, у яких p110 β піддавалися абляції або заміні на кіназа-недіючий алель p110 β , звичайно реагують на стимуляцію факторів росту через RTK (Jia і ін., 2008). На противагу цьому, p110 β каталітична активність необхідна для активації AKT у відповідь на GPCR ліганди (такі як LPA). Як така, p110 α ймовірно несе більшість сигналів PI3K в класичному RTK шляху передачі сигналів і відповідає за ріст пухлинних клітин, проліферацію, життєздатність, ангіогенез і метаболізм, тоді як p110 β опосередковує GPCR шлях передачі сигналів від мітогенів і хемокінів й, отже, може регулювати проліферацію пухлинних клітин, метаболізм, запалення і інвазію (Vogt і ін., 2009; Jia і ін., 2009).

Мутація гена, що кодує p110 β нечасто зустрічається в пухлинах, але ампліфікація PI3K β була виявлена в багатьох пухлинах (Bénistant і ін., 2000; Brugge і ін., 2007). Важливо відзначити, що на мишачій моделі пухлини передміхурової залози, обумовленої дефіцитом PTEN, було показано, що абляція p110 α не впливає на онкогенез (Jia і ін., 2008). Крім того, p110 β PTEN-дефіцитних ліній людських ракових клітин (наприклад, PC-3, U87MG, і BT549), але не p110 α , інгібує лежачу нижче в ланцюзі передачі сигналів активацію AKT, клітинне перетворення і ріст PTEN-дефіцитних клітин і ксенотрансплантатних пухлин (Wee і ін., 2008). Генетичні дослідження дозволили припустити, що активність кінази p110 β має важливе значення в клітинному перетворенні, викликаному втратою PTEN. Наприклад, зворотне додавання кіназа-недіючої p110 β , але не її аналога дикого типу, порушувало формування осередків в PTEN-дефіцитних PC3 клітинах, збіднених на ендогенну p110 β (Wee і ін., 2008). Ці дослідження показують, що PTEN-дефіцитні пухлинні клітини залежать від p110 β і її каталітичної активності відносно передачі сигналів і росту.

Генетична альтерація гена-супресора пухлинного росту PTEN часто зустрічається у багатьох типах раку (Liu і ін., 2009), таких, як рак ендометрію (43%), CRPC (рак передміхурової залози, резистентний до кастрації) (35-79%), гліома (19%) і меланома (18%). У випадку раку ендометрію, була підтверджена співіснуюча генетична альтерація PIK3CA і PTEN (Yuan & Cantley, 2008). На додаток до мутації, була виявлена ампліфікація PIK3CA і втрата функції PTEN за допомогою різних молекулярних механізмів. Наприклад, ампліфікація PIK3CA і втрата функції PTEN була знайдена в 30-50% і 35-60% хворих на рак шлунка, відповідно, хоча рівень PIK3CA і PTEN мутацій, як повідомлялося, становить менше 7% для кожного (Byun і ін., 2003; Oki і ін., 2006; Li і ін., 2005; Sanger Database).

В той час, як підмножина типів пухлин виключно залежать від передачі сигналів за допомогою PI3K α , інші пухлини залежать від передачі сигналів за допомогою PI3K β або від комбінації обох шляхів - передачі сигналів за допомогою PI3K α і PI3K β .

Отже, залишається потреба у збалансованих PI3K α/β інгібіторах, здатних інгібувати обидві, PI3K альфа і бета, цілі.

WO 2008/070150 (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft) стосується сполук 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназоліну, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, і застосування таких сполук або композицій для інгібування фосфотидилінозитол-3-кінази (PI3K), і лікування захворювань, пов'язаних з активністю PI3K, зокрема лікування гіперпроліферативних порушень і/або порушень ангіогенезу, у вигляді окремого засобу або в комбінації з іншими активними компонентами. Вищезазначені сполуки показують більш високу активність (більш низький IC₅₀) по відношенню до PI3K альфа, ніж по відношенню до PI3K бета.

Однак, стан рівня техніки, розкритий вище, не описує сполуки загальної формули (I) даного винаходу, їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати, або солі, або суміш перерахованого, які описані і визначені в формулі винаходу даної заявки, і які далі називаються як "сполуки даного винаходу". Стан рівня техніки, описаний вище, також не показує фармакологічну активність, яку демонструють сполуки загальної формули (I) даного винаходу.

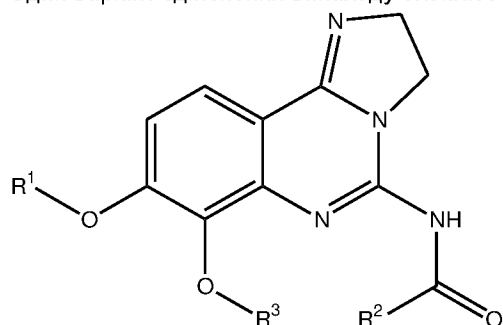
В даний час було виявлено, і це становить основу даного винаходу, що вищезазначені сполуки даного винаходу, які описані і визначені тут, і які далі називаються як "сполуки даного винаходу", мають несподівані і корисні властивості: сполуки даного винаходу демонструють надзвичайно збалансовану активність інгібування фосфатидилінозитол-3-кінази альфа- і бета- ізоформ, як показано в біологічному розділі цього документу, яка представляється як відношення PI3K бета IC₅₀ / PI3K альфа IC₅₀.

Сполуки даного винаходу, включаючи солі, метаболіти, сольвати, сольвати солей, гідрати, і їх стереоізомерні форми, демонструють антипроліферативну активність й, таким чином, є придатними для запобігання або лікування порушень, пов'язаних з гіперпроліферацією: зокрема, вищезазначені сполуки

загальної формули (I) даного винаходу можна застосовувати для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, недоречних клітинних імунних відповідей, або недоречних клітинних запальних відповідей, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим(-ою) ростом клітин, проліферацією і/або життєздатністю, недоречними клітинними імунними відповідями, або недоречними клітинними запальними відповідями, зокрема, коли неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, недоречні клітинні імунні відповіді, або недоречні клітинні запальні відповіді опосередковуються Р13К шляхом, таких як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад лейкомії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Опис винаходу

Один варіант здійснення винаходу охоплює сполуку, що має загальну формулу(I):

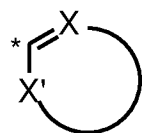


(I)

у якій:

R¹ означає $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$;

R² означає гетероарил структури:



необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R⁶ групами,

у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку сполуки загальної формули (I),

X означає N або C-R⁶,

X' означає O, S, NH, N-R⁶, N або C-R⁶,

за умови, що коли X і X' обидва означають C-R⁶, то один C-R⁶ означає C-H;

R³ означає метил;

R⁴ означає гідроксид;

R⁵ і R⁵' є однаковими або різними і означають, незалежно один від одного, атом водню, або C₁-C₆-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл, або

R⁵ і R⁵', взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають 3-7-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить принаймні один додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома групами R⁶;

у кожному випадку R⁶ може бути однаковим або різним і незалежно означає атом водню, атом галогену, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₆-алкіл-OR⁷, -C₁-C₆-алкіл-SR⁷, -C₁-C₆-алкіл-N(R⁷)(R⁷), -C₁-C₆-алкіл-C(=O)R⁷, -CN, -C(=O)OR⁷, -C(=O)N(R⁷)(R⁷), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R⁷), або -NR⁷C(=O)R⁷, кожний із яких необов'язково може бути заміщений 1 або декількома групами R⁸;

у кожному випадку R⁶' може бути однаковим або різним і незалежно означає C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкіл-OR⁷;

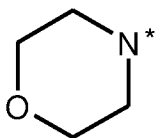
у кожному випадку R⁷ і R⁷' можуть бути однаковими або різними і незалежно означають атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

у кожному випадку R⁸ незалежно означає атом галогену, або нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, аміно, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

n означає ціле число 1 і m означає ціле число 1;

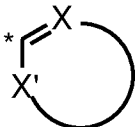
за умови, що коли:

- зазначені R^5 і R^5 , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають:

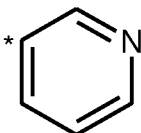


у якій * означає точку приєднання до залишку структури загальної формули (I), тоді

- зазначень R^2 гетероарил структури:



не означає:



у якій * означає точку приєднання до залишку структури загальної формули (I).

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема фізіологічно прийнятна сіль, або суміш таких.

Визначення

Терміни, як зазначено в даному тексті, переважно мають наступні значення:

Термін "атом галогену" або "галоген" слід розуміти як такий, що означає атом фтору, хлору, бром або йоду.

Термін " C_1 - C_6 -алкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну вуглеводневу групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, наприклад, метильну, етильну, пропільну, бутильну, пентильну, гексильну, ізо-пропільну, ізо-бутильну, втор-бутильну, трет-бутильну, ізо-пентильну, 2-метилбутильну, 1-метилбутильну, 1-етилпропільну, 1,2-диметилпропільну, нео-пентильну, 1,1-диметилпропільну, 4-метилпентильну, 3-метилпентильну, 2-метилпентильну, 1-метилпентильну, 2-етилбутильну, 1-етилбутильну, 3,3-диметилбутильну, 2,2-диметилбутильну, 1,1-диметилбутильну, 2,3-диметилбутильну, 1,3-диметилбутильну, або 1,2-диметилбутильну групу, або її ізомер. Зокрема, вищезазначена група містить 1, 2 або 3 атома вуглецю (" C_1 - C_3 -алкіл"), означаючи метил, етил, н-пропіл- або ізо-пропіл.

Термін " C_1 - C_6 -алкокси" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну, вуглеводневу групу формули -O-алкіл, у якій термін "алкіл" визначень вище, наприклад метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, пентокси, ізо-пентокси, або н-гексокси групу, або її ізомер.

Термін " C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну алکیلну групу, як визначено вище, у якій один або декілька атомів водню замінені, однаково або по-різному, C_1 - C_6 -алкокси групою, як визначено вище, наприклад метоксіалکیلну, етоксіалکیلну, пропілоксіалکیلну, ізо-пропоксіалکیلну, бутоксіалکیلну, ізо-бутоксіалکیلну, трет-бутоксіалکیلну, втор-бутоксіалکیلну, пентилоксіалکیلну, ізо-пентилоксіалکیلну, гексилоксіалکیلну групу, у якій термін " C_1 - C_6 -алкіл" визначень вище, або її ізомер.

Термін " C_2 - C_6 -алкеніл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або декілька подвійних зв'язків, і яка містить 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, зокрема 2 або 3 атома вуглецю (" C_2 - C_3 -алкеніл"), при цьому слід розуміти, що у випадку, при якому вищезазначена алкенільна група містить більш ніж один подвійний зв'язок, зазначені подвійні зв'язки можуть розташовуватися окремо один від одного, або спряженими один з одним. Вищезазначена алкенільна група означає, наприклад, вінільну, алільну, (E)-2-метилвінільну, (Z)-2-метилвінільну, гомоалільну, (E)-бут-2-енільну, (Z)-бут-2-енільну, (E)-бут-1-енільну, (Z)-бут-1-енільну, пент-4-енільну, (E)-пент-3-енільну, (Z)-пент-3-енільну, (E)-пент-2-енільну, (Z)-пент-2-енільну, (E)-пент-1-енільну, (Z)-пент-1-енільну, гекс-5-енільну, (E)-гекс-4-енільну, (Z)-гекс-4-енільну, (E)-гекс-3-енільну, (Z)-гекс-3-енільну, (E)-гекс-2-енільну, (Z)-гекс-2-енільну, (E)-гекс-1-енільну, (Z)-гекс-1-енільну, ізопропенільну, 2-метилпроп-2-енільну, 1-метилпроп-2-енільну, 2-метилпроп-1-енільну, (E)-1-метилпроп-1-енільну, (Z)-1-метилпроп-1-енільну, 3-метилбут-3-енільну, 2-метилбут-3-енільну, 1-метилбут-3-енільну, 3-метилбут-2-енільну, (E)-2-метилбут-2-енільну, (Z)-2-метилбут-2-енільну, (E)-1-метилбут-2-енільну, (Z)-1-метилбут-2-енільну, (E)-3-метилбут-1-енільну, (Z)-3-метилбут-1-енільну, (E)-2-метилбут-1-енільну, (Z)-2-метилбут-1-енільну, (E)-1-метилбут-1-енільну, (Z)-1-метилбут-1-енільну, 1,1-диметилпроп-2-енільну, 1-етилпроп-1-енільну, 1-пропілвінільну, 1-ізопропілвінільну, 4-метилпент-4-енільну, 3-метилпент-4-енільну, 2-метилпент-4-енільну, 1-метилпент-4-енільну, 4-метилпент-3-енільну, (E)-3-метилпент-3-енільну, (Z)-3-метилпент-3-енільну, (E)-2-

метилпент-3-енільну, (Z)-2-метилпент-3-енільну, (E)-1-метилпент-3-енільну, (Z)-1-метилпент-3-енільну, (E)-4-метилпент-2-енільну, (Z)-4-метилпент-2-енільну, (E)-3-метилпент-2-енільну, (Z)-3-метилпент-2-енільну, (E)-2-метилпент-2-енільну, (Z)-2-метилпент-2-енільну, (E)-1-метилпент-2-енільну, (Z)-1-метилпент-2-енільну, (E)-4-метилпент-1-енільну, (Z)-4-метилпент-1-енільну, (E)-3-метилпент-1-енільну, (Z)-3-метилпент-1-енільну, (E)-2-метилпент-1-енільну, (Z)-2-метилпент-1-енільну, (E)-1-метилпент-1-енільну, (Z)-1-метилпент-1-енільну, 3-етилбут-3-енільну, 2-етилбут-3-енільну, 1-етилбут-3-енільну, (E)-3-етилбут-2-енільну, (Z)-3-етилбут-2-енільну, (E)-2-етилбут-2-енільну, (Z)-2-етилбут-2-енільну, (E)-1-етилбут-2-енільну, (Z)-1-етилбут-2-енільну, (E)-3-етилбут-1-енільну, (Z)-3-етилбут-1-енільну, 2-етилбут-1-енільну, (E)-1-етилбут-1-енільну, (Z)-1-етилбут-1-енільну, 2-пропілпроп-2-енільну, 1-пропілпроп-2-енільну, 2-ізопропілпроп-2-енільну, 1-ізопропілпроп-2-енільну, (E)-2-пропілпроп-1-енільну, (Z)-2-пропілпроп-1-енільну, (E)-1-пропілпроп-1-енільну, (Z)-1-пропілпроп-1-енільну, (E)-2-ізопропілпроп-1-енільну, (Z)-2-ізопропілпроп-1-енільну, (E)-1-ізопропілпроп-1-енільну, (Z)-1-ізопропілпроп-1-енільну, (E)-3,3-диметилпроп-1-енільну, (Z)-3,3-диметилпроп-1-енільну, 1-(1,1-диметилетил)етенільну, бута-1,3-дієнільну, пента-1,4-дієнільну, гекса-1,5-дієнільну, або метилгексадієнільну групу. Зокрема, вищезазначена група являє собою вініл або аліл.

Термін "C₂-C₆-алкініл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або декілька потрійних зв'язків, і яка містить 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, зокрема 2 або 3 атома вуглецю ("C₂-C₃-алкініл"). Вищезазначена C₂-C₆-алкінільна група означає, наприклад, етинільну, проп-1-інільну, проп-2-інільну, бут-1-інільну, бут-2-інільну, бут-3-інільну, пент-1-інільну, пент-2-інільну, пент-3-інільну, пент-4-інільну, гекс-1-інільну, гекс-2-інільну, гекс-3-інільну, гекс-4-інільну, гекс-5-інільну, 1-метилпроп-2-інільну, 2-метилбут-3-інільну, 1-метилбут-3-інільну, 1-метилбут-2-інільну, 3-метилбут-1-інільну, 1-етилпроп-2-інільну, 3-метилпент-4-інільну, 2-метилпент-4-інільну, 1-метилпент-4-інільну, 2-метилпент-3-інільну, 1-метилпент-3-інільну, 4-метилпент-2-інільну, 1-метилпент-2-інільну, 4-метилпент-1-інільну, 3-метилпент-1-інільну, 2-етилбут-3-інільну, 1-етилбут-3-інільну, 1-етилбут-2-інільну, 1-пропілпроп-2-інільну, 1-ізопропілпроп-2-інільну, 2,2-диметилбут-3-інільну, 1,1-диметилбут-3-інільну, 1,1-диметилбут-2-інільну, або 3,3-диметилбут-1-інільну групу. Зокрема, вищезазначена алкінільна група являє собою етиніл, проп-1-ініл, або проп-2-ініл.

Термін "C₃-C₆-циклоалкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає насичене, моновалентне, моно-, або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Вищезазначена C₃-C₆-циклоалкільна група означає, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад циклопропілну, циклобутильну, циклопентильну, або циклогексильну групу, або біциклічне вуглеводневе кільце, наприклад пергідропентаєніленове або декалінове кільце. Вищезазначене циклоалкільне кільце необов'язково може містити один або декілька подвійних зв'язків, наприклад означати циклоалкеніл, такий як циклопропенільна, циклобутенільна, циклопентенільна або циклогексенільна група, причому зв'язок між зазначеним кільцем і залишком молекули може здійснюватися через будь-який атом вуглецю зазначеного кільця, будь воно насиченим або ненасиченим.

Термін "алкілен" розуміють як такий, що переважно означає необов'язково заміщений вуглеводневий ланцюг (або "лінкер"), що містить 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, тобто необов'язково заміщену -CH₂- ("метилен" або "одночленний лінкер" або, наприклад -C(Me)₂-), -CH₂-CH₂- ("етилен", "диметилен", або "двочленний лінкер"), -CH₂-CH₂-CH₂- ("пропілен", "триметилен", або "тричленний лінкер"), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("бутилен", "тетраметилен", або "чотиричленний лінкер"), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("пентилен", "пентаметилен" або "п'ятичленний лінкер"), або -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("гексилен", "гексаметилен", або шестичленний лінкер") групу. Зокрема, вищезазначений алкіленовий лінкер містить 1, 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, більш краще 1 або 2 атома вуглецю.

Термін "3-8-членний гетероциклоалкіл", слід розуміти як такий, що означає насичене, моновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 2, 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю, і одну або декілька груп, що містять гетероатом, вибраних з C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR_a, у якій R_a означає атом водню, або C₁-C₆-алкільну або галоген-C₁-C₆-алкільну групу; причому можливо, щоби вищезазначена гетероциклоалкільна група була приєднана до залишку молекули через будь-який один із атомів вуглецю або, якщо є присутнім, атом азоту.

Зокрема, вищезазначений 3-8-членний гетероциклоалкіл може містити 2, 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю, і одну або декілька вищезгаданих груп, що містять гетероатом ("3-8-членний гетероциклоалкіл"), більш краще вищезазначений гетероциклоалкіл може містити 4 або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька вищезгаданих груп, що містять гетероатом ("5-7-членний гетероциклоалкіл").

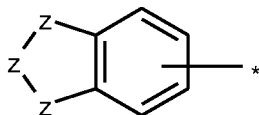
Зокрема, не обмежуючись зазначеним, вищезазначений гетероциклоалкіл, наприклад, може бути 4-членним кільцем, таким як азетидиніл, оксетаніл, або 5-членним кільцем, таким як тетрагідрофураніл, діоксолініл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піролініл, або 6-членним кільцем, таким як тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, або тритіаніл, або 7-членним кільцем, таким як діазепанільне кільце. Необов'язково, вищезазначений гетероциклоалкіл може бути бензоконденсованим.

Вищезазначений гетероцикліл, наприклад, може бути біциклічним, таким як, не обмежуючись зазначеним, 5,5-членне кільце, наприклад гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-ильне кільце, або 5,6-членне біциклічне кільце, наприклад гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ильне кільце, або 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ильне кільце.

Як згадувалося вище, вищезазначене кільце, що містить атом азоту, наприклад, може бути частково ненасиченим, тобто воно може містити один або декілька подвійних зв'язків, таким як, не обмежуючись зазначеним, 2,5-дигідро-1H-піролінське, 4H-[1,3,4]тіадазинільне, 4,5-дигідрооксазолільне, або 4H-

[1,4]тіазинільне кільце, або воно, наприклад, може бути бензоконденсованим, таким як, не обмежуючись зазначеним, дигідроізохінолінільне кільце.

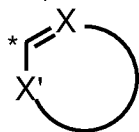
Термін "арил" слід розуміти як такий, що переважно означає моновалентне, ароматичне або частково ароматичне, моно-, або бі- або трициклічне вуглеводневе кільце, що містить 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю ("C₆-C₁₄-арильну" групу), зокрема кільце, що містить 6 атомів вуглецю ("C₆-арильну" групу), наприклад, фенільну групу; або біфенільну групу, або кільце, що містить 9 атомів вуглецю ("C₉-арильну" групу), наприклад, інданільну або інденільну групу, або кільце, що містить 10 атомів вуглецю ("C₁₀-арильну" групу), наприклад, тетралінільну, дигідронафтильну, або нафтильну групу, або кільце, що містить 13 атомів вуглецю, ("C₁₃-арильну" групу), наприклад, флуоренільну групу, або кільце, що містить 14 атомів вуглецю, ("C₁₄-арильну" групу), наприклад, антранільну групу. Окремим прикладом арильної групи є одна із наступних можливих структур:



у яких z означає O, S, NH або N(C₁-C₆-алкіл), і * вказує точку приєднання вищезазначений арильної групи до залишку молекули.

Термін "гетероарил" розуміють як такий, що переважно означає моновалентну, моноциклічну-, біциклічну- або трициклічну ароматичну кільцеву систему, яка містить 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 кільцевих атомів ("5-14-членну гетероарильну" групу), зокрема 5 або 6 або 9 або 10 атомів, і яка містить принаймні один гетероатом, причому, у випадку якщо містяться декілька гетероатомів, вони можуть бути однаковим або різними, і причому вищезазначений гетероатом є таким як кисень, азот або сірка, і крім того, гетероарил у кожному випадку може бути бензоконденсованим.

Зокрема, вищезазначений гетероарил має структуру:



необов'язково заміщену 1, 2 або 3 R⁶ групами,

у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку сполуки загальної формули (I) як визначено вище,

X означає N або C-R⁶,

X' означає O, S, NH, N-R⁶, N або C-R⁶,

- у кожному випадку R⁶ може бути однаковим або різним і незалежно означає атом водню, атом галогену, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₆-алкіл-OR⁷, -C₁-C₆-алкіл-SR⁷, -C₁-C₆-алкіл-N(R⁷)(R⁷), -C₁-C₆-алкіл-C(=O)R⁷, -CN, -C(=O)OR⁷, -C(=O)N(R⁷)(R⁷), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R⁷), або -NR⁷C(=O)R⁷, кожний із яких необов'язково може бути заміщений 1 або декількома групами R⁸;

- у кожному випадку R⁷ і R⁷ можуть бути однаковими або різними і незалежно означають атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

- у кожному випадку R⁸ незалежно означає атом галогену, або нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, аміно, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл.

Більш краще, якщо вищезазначений гетероарил вибирають із тієнілу, фуранілу, піролілу, оксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, тіадіазолілу, тіа-4Н-піразолілу і т.д., і їх бензо-похідних, таких як, наприклад, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, і т.д.; або піридилу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, і т.д., і їх бензо-похідних, таких як, наприклад, хінолініл, хіназолініл, ізохінолініл, і т.д.; або азоцинілу, індолізинілу, пуриніл, і т.д., і їх бензо-похідних; або циннолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, нафтіпиридинілу, птеридинілу, карбазолілу, акридинілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксазинілу, ксантенілу, або оксепінілу, і т.д.

Загалом, і якщо не зазначено протилежне, гетероарильні або гетероарилєнові радикали включають всі їх можливі ізомерні форми, наприклад їх позиційні ізомери. Таким чином, як деякі ілюстративні необмежуючих прикладів, термін піридиніл або піридинілен включає піридин-2-іл, піридин-2-ілен, піридин-3-іл, піридин-3-ілен, піридин-4-іл і піридин-4-ілен; або термін тієніл або тієнілен включає тієн-2-іл, тієн-2-ілен, тієн-3-іл і тієн-3-ілен.

Термін "C₁-C₆", що використовується по всьому даного тексту, наприклад в контексті визначення "C₁-C₆-алкілу" або "C₁-C₆-алкокси" слід розуміти як такий, що означає алкільну групу, що містить обмежене число атомів вуглецю - від 1 до 6, тобто 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Більше того, слід розуміти, що вищезазначений термін "C₁-C₆" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому,

наприклад C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; зокрема C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; більш краще C₁-C₄; у випадку "C₁-C₆-галогенулік" або "C₁-C₆-галогенулкокси" ще більш краще C₁-C₂.

Подібним чином, як використовується тут, термін "C₂-C₆", що використовується по всьому даного тексту, наприклад в контексті визначень "C₂-C₆-алкеніл" і "C₂-C₆-алкініл", слід розуміти як такий, що означає алкенільну групу або алкінільну групу, що містить обмежене число атомів вуглецю - від 2 до 6, тобто 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Більше того, слід розуміти, що вищезазначений термін "C₂-C₆" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; зокрема C₂-C₃.

Крім того, як використовується тут, термін "C₃-C₆", що використовується по всьому даного тексту, наприклад в контексті визначення "C₃-C₆-циклоалкіл", слід розуміти як такий, що означає циклоалкільну групу, що містить обмежене число атомів вуглецю - від 3 до 6, тобто 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Більше того, слід розуміти, що вищезазначений термін "C₃-C₆" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; зокрема C₃-C₆.

Термін "заміщений" означає, що один або декілька атомів водню на позначеному атомі замінено на варіант, вибраний із зазначеної групи, за умови що нормальна валентність позначеного атома в існуючих умовах не перевищена, і що заміщення приводить до утворення стабільної сполуки. Комбінації замісників і/або змінних припустимі, тільки якщо такі комбінації призводять до утворення стабільних сполук.

Термін "необов'язково заміщений" означає необов'язкове заміщення зазначеними групами, радикалами або фрагментами.

Замісник кільцевої системи означає замісник, приєднаний до ароматичної або неароматичної кільцевої системи, який, наприклад, заміщає придатний атом водню в кільцевій системі.

Використовуваний тут термін "один або декілька разів", наприклад у визначенні замісників сполук загальних формул даного винаходу, розуміють як такий, що означає "один, два, три, чотири або п'ять разів, зокрема один, два, три або чотири разів, більш краще один, два або три рази, ще більш краще один або два рази".

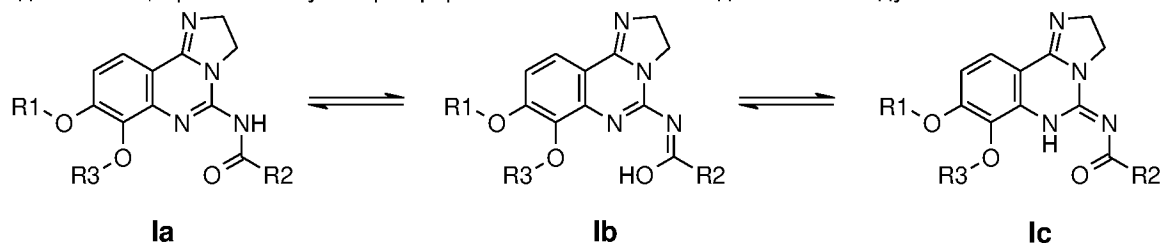
При використанні в даній заявці слів у множині, наприклад, термінів сполуки, солі, поліморфи, гідрати, сольвати і т.п., також мається на увазі і окрема сполука, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або т.п.

Під "стабільною сполукою" або "стабільною структурою" мають на увазі сполуку, яка є в достатній мірі стійкою, щоби витримати виділення з потрібним ступенем чистоти з реакційної суміші, і перетворення на ефективний терапевтичний засіб.

Термін "карбоніл" відноситься до атому кисню, приєднаному до атома вуглецю молекули подвійним зв'язком.

Сполуки даного винаходу можуть містити один або декілька асиметричних центрів, залежно від положення і природи різних бажаних замісників. Асиметричні вуглецеві атоми можуть бути присутніми в (R) або (S) конфігурації, що приводить до утворення рацемічних сумішей у випадку єдиного асиметричного центру і діастереомерних сумішей у випадку декількох асиметричних центрів. У окремих випадках асиметрія може також бути присутньою через обмежене обертання навколо даного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, що примикає до двох заміщених ароматичних кілець зазначених сполук. Замісники на кільці можуть також бути присутніми або в цис- або в транс- формі. Вважається, що всі такі конфігурації (включаючи енантіомери і діастереомери), включені в межі даного винаходу. Кращими сполуками є ті, які демонструють більш бажану біологічну активність. Відділені, чисті або частково очищені ізомери і стереоізомери або рацемічні або діастереомерні суміші сполук даного винаходу також включені в межі даного винаходу. Очищення і розділення таких речовин можна досягти стандартними методами, відомими в рівні техніки.

Таутомери, що іноді називаються як протон-зсувні таутомери, являють собою дві або декілька сполук, які зв'язані міграцією атома водню, що супроводжується переносом однієї або декількох простих зв'язків і однієї або декількох розташованих поруч подвійних зв'язків. Сполуки даного винаходу можуть існувати в одній або декількох таутомерних формах. Наприклад, сполука формули I може існувати в таутомерній формі Ia, таутомерній формі Ib або таутомерній формі Ic, або може існувати у вигляді суміші будь-яких цих форм. Передбачається, що всі такі таутомерні форми включаються в обсяг даного винаходу.



Даний винахід також стосується придатних форм сполук, розкритих авторами, таких як фармацевтично прийнятні солі, співпреципітати, метаболіти, гідрати, сольвати і проліки всіх сполук із прикладів. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується відносно нетоксичної адитивної солі неорганічної або органічної кислоти і сполуки даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, і ін. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Фармацевтично прийнятні солі включають солі, одержані шляхом реакції головної сполуки, функціонуючої як основа, з неорганічною або органічною кислотою для утворення солі, наприклад, солі соляної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонові кислоти, камфорсульфонові кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти і лимонної кислоти. Фармацевтично

прийнятні солі також включають ті, у яких головна сполука функціонує як кислота і реагує з відповідною основою для утворення, наприклад, солі натрію, калію, кальцію, магнію, амонію і хлорину. Кваліфіковані спеціалісти в даній галузі далі визнають, що кислотно-адитивні солі зазначених в формулі сполук можуть бути одержані шляхом реакції сполук з відповідною неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-якого із багатьох відомих методів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів кислотних сполук винаходу одержують шляхом реакції сполук винаходу з відповідною основою за допомогою багатьох відомих методів.

Характерні солі сполук цього винаходу включають звичайні нетоксичні солі і солі четвертинного амонію, які утворені, наприклад, з неорганічних або органічних кислот або основ способами, відомими в даній галузі. Наприклад, такі кислотно-адитивні солі включають ацетат, адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циннамат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, хлорид, бромід, йодид, 2-гідроксіетансульфонат, ітаконат, лактат, малеат, манделат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфонат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилат і ундеканат.

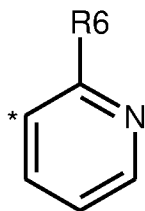
Основні солі включають солі лужних металів, такі як солі калію і натрію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, і солі амонію з органічними основами, такими як дициклогексиламін і N-метил-D-глюкамін. Крім того, основні азотовмісні групи можуть бути перетворені на четвертинні за допомогою таких засобів як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- або бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутилсульфат або діамілсульфати, довголанцюгові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди, аралкілгалогеніди, такі як бензил- і фенетилброміди і інші.

Сольват з метою даного винаходу являє собою комплекс розчинника і сполуки винаходу у твердому стані. Характерні сольвати включали б, без обмеження перерахованим, комплекси сполуки винаходу з етанолом або метанолом. Гідрати - певна форма сольвату, в якому розчинник - вода.

В кращому варіанті, винахід охоплює сполуку формули (I), де:

R¹ означає -(CH₂)_n-(CHR⁴)-(CH₂)_m-N(R⁵)(R⁵);

R² означає гетероарил структури:



у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку структури загальної формули (I);

R³ означає метил;

R⁴ означає гідрокси;

R⁵ і R⁵ є однаковими або різними і означають, незалежно один від одного, атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл, або

R⁵ і R⁵, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають 3-7-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить принаймні один додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома групами R⁶;

у кожному випадку R⁶ може бути однаковим або різним і незалежно означає атом водню, атом галогену, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₆-алкіл-OR⁷, -C₁-C₆-алкіл-SR⁷, -C₁-C₆-алкіл-N(R⁷)(R⁷), -C₁-C₆-алкіл-C(=O)R⁷, -CN, -C(=O)OR⁷, -C(=O)N(R⁷)(R⁷), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R⁷), або -NR⁷C(=O)R⁷, кожний із яких необов'язково може бути заміщений 1 або декількома групами R⁸;

у кожному випадку R⁶ може бути однаковим або різним і незалежно означає C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкіл-OR⁷;

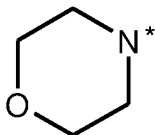
у кожному випадку R⁷ і R⁷ можуть бути однаковими або різними і незалежно означають атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

у кожному випадку R⁸ незалежно означає атом галогену, або нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, аміно, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

n означає ціле число 1 і m означає ціле число 1;

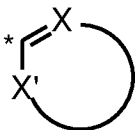
за умови, що коли:

- зазначені R⁵ і R⁵, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають:

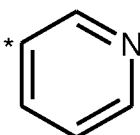


у якій * означає точку приєднання до залишку структури загальної формули (I),
тоді

- зазначень R^2 гетероарил структури:



не означає:



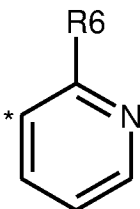
у якій * означає точку приєднання до залишку структури загальної формули (I).

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема фізіологічно прийнятну сіль, або суміш таких.

В іншому кращому варіанті, винахід охоплює сполуку формули (I), де

R^1 означає $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$;

R^2 означає гетероарил структури:



у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку структури загальної формули (I);

R^3 означає метил;

R^4 означає гідрокси;

R^5 і R^5 є однаковими або різними і означають, незалежно один від одного, атом водню, або C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, або C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкіл, або

R^5 і R^5 , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають 3-7-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить принаймні один додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома групами R^6 ;

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або різним і незалежно означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл- C_1 - C_6 -алкіл, $-C_1$ - C_6 -алкіл- OR^7 , $-C_1$ - C_6 -алкіл- SR^7 , $-C_1$ - C_6 -алкіл- $N(R^7)(R^7)$, $-C_1$ - C_6 -алкіл- $C(=O)R^7$, $-CN$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^7)$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)(R^7)$, або $-NR^7C(=O)R^7$, кожний із яких необов'язково може бути заміщений 1 або декількома групами R^8 ;

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або різним і незалежно означає C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, або C_1 - C_6 -алкіл- OR^7 ;

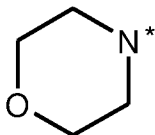
у кожному випадку R^7 і R^7 можуть бути однаковими або різними і незалежно означають атом водню, або C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкеніл, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл- C_1 - C_6 -алкіл, або гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл;

у кожному випадку R^8 незалежно означає атом галогену, або нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, аміно, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -циклоалкеніл, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, гетероцикліл- C_1 - C_6 -алкіл, або гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл;

n означає ціле число 1 і m означає ціле число 1;

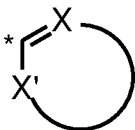
за умови, що коли:

- зазначені R^5 і R^5 , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають:

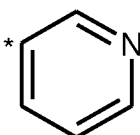


у якій * означає точку приєднання до залишку структури загальної формули (I),
тоді

- зазначень R^2 гетероарил структури:



не означає:



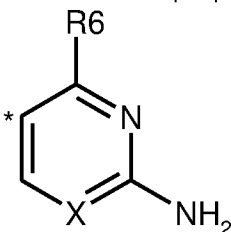
у якій * означає точку приєднання до залишку структури загальної формули (I).

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема фізіологічно прийнятну сіль, або суміш таких.

В ще одному кращому варіанті, винахід охоплює сполуку формули (I), де:

R^1 означає $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$;

R^2 означає гетероарил структури:



у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку структури загальної формули (I), і

Z означає N або C- R^6 ;

R^3 означає метил;

R^4 означає гідрокси;

R^5 і R^5 є однаковими або різними і означають, незалежно один від одного, атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл, або

R^5 і R^5 , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають 3-7-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить принаймні один додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома групами R^6 ;

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або різним і незалежно означає атом водню, атом галогену, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₆-алкіл-OR⁷, -C₁-C₆-алкіл-SR⁷, -C₁-C₆-алкіл-N(R⁷)(R⁷), -C₁-C₆-алкіл-C(=O)R⁷, -CN, -C(=O)OR⁷, -C(=O)N(R⁷)(R⁷), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R⁷), або -NR⁷C(=O)R⁷, кожний із яких необов'язково може бути заміщений 1 або декількома групами R^8 ;

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або різним і незалежно означає C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкіл-OR⁷;

у кожному випадку R^7 і R^7 можуть бути однаковими або різними і незалежно означають атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

у кожному випадку R^8 незалежно означає атом галогену, або нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, аміно, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

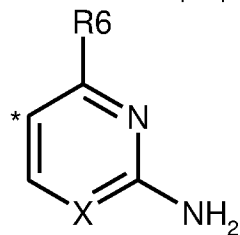
n означає ціле число 1 і m означає ціле число 1;

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема фізіологічно прийнятну сіль, або суміш таких.

В ще одному кращому варіанті, винахід охоплює сполуку формули (I), де:

R¹ означає -(CH₂)_n-(CHR⁴)-(CH₂)_m-N(R⁵)(R^{5'});

R² означає гетероарил структури:



у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку структури загальної формули (I), і

Z означає N або C-R⁶;

R³ означає метил;

R⁴ означає гідрокси;

R⁵ і R^{5'} є однаковими або різними і означають, незалежно один від одного, атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл, або

R⁵ і R^{5'}, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають 3-7-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить принаймні один додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома групами R⁶;

у кожному випадку R⁶ може бути однаковим або різним і незалежно означає атом водню, атом галогену, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, гетероарил-C₁-C₆-алкіл, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₆-алкіл-OR⁷, -C₁-C₆-алкіл-SR⁷, -C₁-C₆-алкіл-N(R⁷)(R⁷), -C₁-C₆-алкіл-C(=O)R⁷, -CN, -C(=O)OR⁷, -C(=O)N(R⁷)(R⁷), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R⁷), або -NR⁷C(=O)R⁷, кожний із яких необов'язково може бути заміщений 1 або декількома групами R⁸;

у кожному випадку R⁶ може бути однаковим або різним і незалежно означає C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкіл-OR⁷;

у кожному випадку R⁷ і R⁷ можуть бути однаковими або різними і незалежно означають атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

у кожному випадку R⁸ незалежно означає атом галогену, або нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, аміно, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-циклоалкеніл, арил, арил-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл, або гетероарил-C₁-C₆-алкіл;

n означає ціле число 1 і m означає ціле число 1;

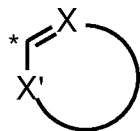
або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема фізіологічно прийнятну сіль, або суміш таких.

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

R¹ означає -(CH₂)_n-(CHR⁴)-(CH₂)_m-N(R⁵)(R^{5'});

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

R² означає гетероарил структури:



необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R⁶ групами,

у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку сполуки загальної формули (I),

X означає N або C-R⁶,

X' означає O, S, NH, N-R⁶, N або C-R⁶,

за умови, що коли X і X' обидва означають C-R⁶, то один C-R⁶ означає C-H;

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

R³ означає метил;

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

R⁴ означає гідрокси;

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

R⁵ і R^{5'} є однаковими або різними і означають, незалежно один від одного, атом водню, або C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл, або

R⁵ і R^{5'}, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають 3-8-членне азотовмісне

гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить принаймні один додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома групами R^6 ;

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або різним і незалежно означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл- C_1 - C_6 -алкіл, $-C_1$ - C_6 -алкіл- OR^7 , $-C_1$ - C_6 -алкіл- SR^7 , $-C_1$ - C_6 -алкіл- $N(R^7)(R^7)$, $-C_1$ - C_6 -алкіл- $C(=O)R^7$, $-CN$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^7)$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)(R^7)$, або $-NR^7C(=O)R^7$, кожний із яких необов'язково може бути заміщений 1 або декількома групами R^8 ;

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або різним і незалежно означає C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, або C_1 - C_6 -алкіл- OR^7 ;

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

у кожному випадку R^7 і R^7 можуть бути однаковими або різними і незалежно означають атом водню, або C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкеніл, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, 3-8-членний гетероцикліл- C_1 - C_6 -алкіл, або гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл;

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

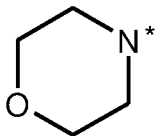
у кожному випадку R^8 незалежно означає атом галогену, або нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, аміно, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -циклоалкеніл, арил, арил- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, 3-8-членне гетероциклічне кільце, гетероцикліл- C_1 - C_6 -алкіл, або гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл;

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

n означає ціле число 1 і m означає ціле число 1;

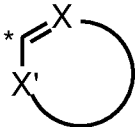
за умови, що коли:

- зазначені R^5 і R^5 , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, означають:

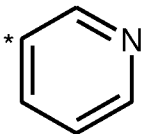


у якій * означає точку приєднання до залишку структури загальної формули (I), тоді

- зазначень R^2 гетероарил структури:

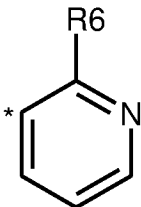


не означає:



у якій * означає точку приєднання до залишку структури загальної формули (I);

R^2 означає гетероарил структури:

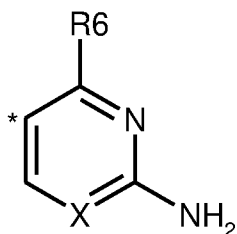


у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку структури загальної формули (I);

В додатковому варіанті вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де

R^2 означає гетероарил структури:



у якій:

* означає точку приєднання зазначеного гетероарилу до залишку структури загальної формули (I), і

Z означає N або C-R⁶.

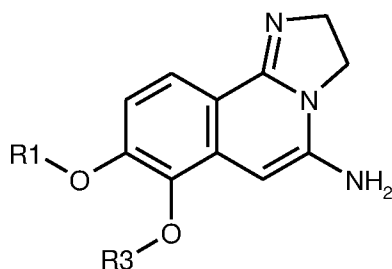
В одному із варіантів вищезгаданих аспектів, винахід стосується сполук формули (I), відповідно до будь-якого із вищезгаданих варіантів здійснення, в формі її стереоізомеру, таутомера, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або суміші перерахованого.

Слід розуміти, що даний винахід стосується будь-якої підкомбінації в рамках будь-якого варіанта даного винаходу сполук загальної формули (I), що наведений вище.

Ще більш краще, якщо даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I), які розкриті в розділі "прикладі" цього документа, що наведений нижче.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід охоплює спосіб одержання сполук даного винаходу, який містить стадії, що описані в даній заявці.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I), зокрема, способом, що описаний у даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (XI):



(XI)

у якій R1 і R3 приймають значення, визначені вище для загальної формули (I).

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук загальної формули (XI), наведеної вище, для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I), наведеної вище.

У випадку якщо існує невідповідність між хімічною назвою і зображеною хімічною структурою, зображена хімічна структура має пріоритет над даною хімічною назвою.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

Загальні методи одержання

Конкретний спосіб для використання для одержання сполук, застосовуваних в варіанті здійснення винаходу, що розглядається, залежить від конкретно потрібної сполуки. Такі фактори, як вибір конкретних замісників, відіграють деяку роль у виборі шляху, яким необхідно йти при одержанні конкретних сполук даного винаходу. Ці фактори можуть бути легко встановлені середнім спеціалістом в даній галузі техніки.

Сполуки винаходу можна одержати шляхом використання відомих хімічних реакцій і методик. Однак, для допомоги читачу в синтезі сполук даного винаходу представлені наступні загальні методи одержання з більш детальним описом окремих прикладів, представлених нижче в експериментальному розділі, що описує робочі приклади.

Сполуки винаходу можна одержати відповідно до звичайних хімічних методів, і/або як розкрито нижче, із вихідних речовин, які є або комерційно доступними, або одержуваними відповідно до стандартних, звичайних хімічних методів. Загальні методи одержання сполук наведені нижче, а одержання характерних сполук конкретно проілюстровано в прикладах.

Синтетичні перетворення, які можна використовувати в синтезі сполук даного винаходу і в синтезі проміжних сполук, залучених до синтезу сполук даного винаходу, відомі або доступні середньому спеціалісту в даній галузі техніки. Велику кількість синтетичних перетворень можна знайти в у збірниках, таких як:

J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4-е вид.; John Wiley: Нью-Йорк (1992)

R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2-е вид.; Wiley-VCH: Нью-Йорк (1999)

F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2-е вид.; Plenum Press: Нью-Йорк (1984)

T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е вид.; John Wiley: Нью-Йорк (1999)

L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2-е вид.; University Science Books: Мілл Веллі, Каліфорнія (1994)

L.A. Paquette, Ред. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Нью-Йорк (1994)

A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, ред. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*;

Pergamon Press: Оксфорд, Сполучене Королівство (1995)

G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, ред. Comprehensive Organometallic Chemistry; Pergamon Press: Оксфорд, Сполучене Королівство (1982)

B.M. Trost; I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Оксфорд, Сполучене Королівство (1991)

A.R. Katritzky; C.W. Rees ред. Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon Press: Оксфорд, Сполучене Королівство (1984)

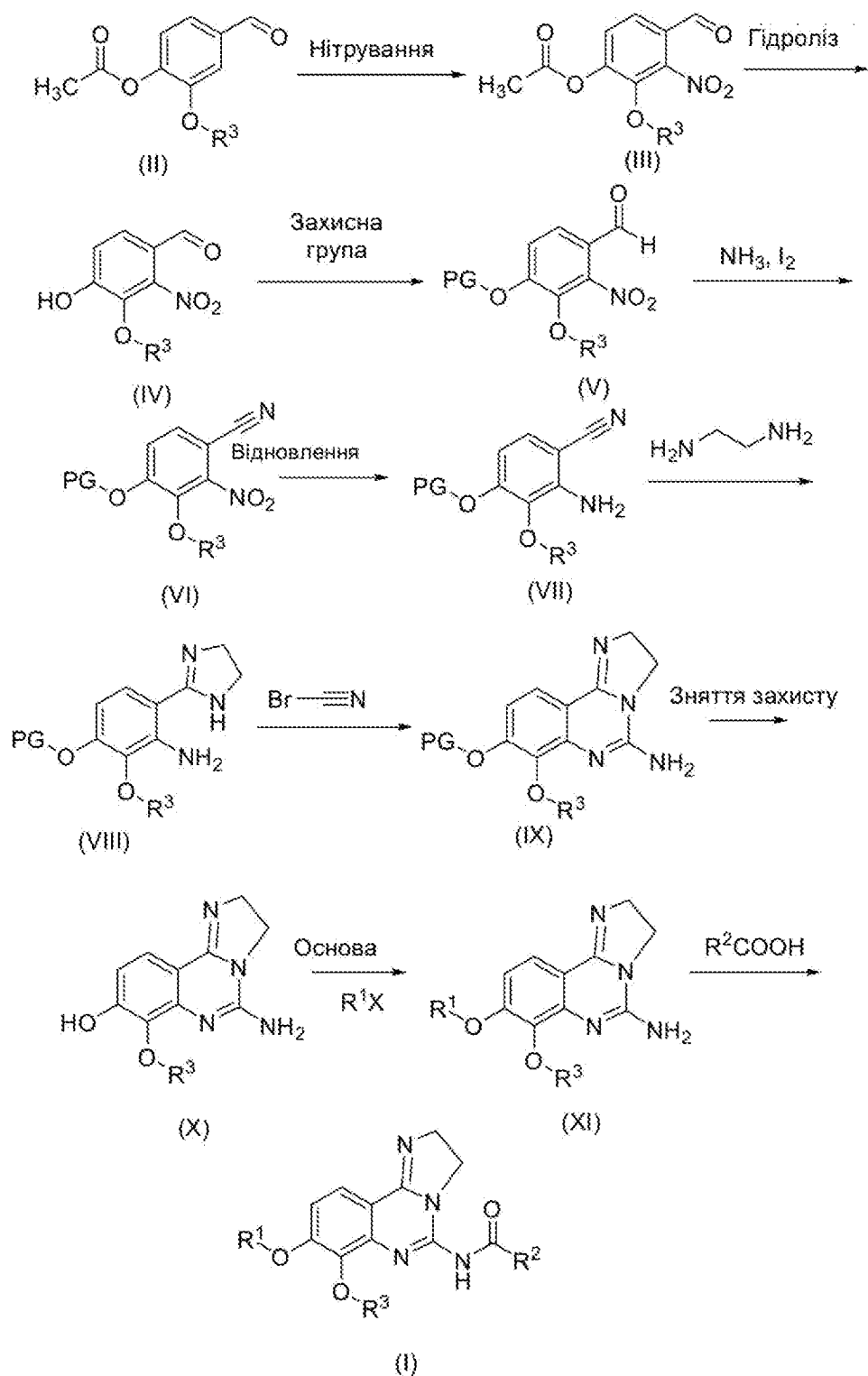
A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, ред. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Pergamon Press: Оксфорд, Сполучене Королівство (1996)

C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, ред. Comprehensive Medicinal Chemistry; Pergamon Press: Оксфорд, Сполучене Королівство (1990).

Крім того, періодичні огляди синтетичної методології і пов'язаних питань включають Organic Reactions; John Wiley: Нью-Йорк; Organic Syntheses; John Wiley: Нью-Йорк; Reagents for Organic Synthesis: John Wiley: Нью-Йорк; The Total Synthesis of Natural Products; John Wiley: Нью-Йорк; The Organic Chemistry of Drug Synthesis; John Wiley: Нью-Йорк; Annual Reports in Organic Synthesis; Academic Press: Сан-Дієго Каліфорнія; і Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Thieme: Штутгарт, Німеччина. Крім того, бази даних синтетичних перетворень включають Chemical Abstracts, які можна знайти, використовуючи або CAS OnLine, або SciFinder, Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein), який можна знайти, використовуючи SpotFire, і REACCS.

Нижче, "PG" стосується придатної захисної групи, яка добре відома спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад із T.W. Greene; P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е вид.; John Wiley: Нью-Йорк (1999).

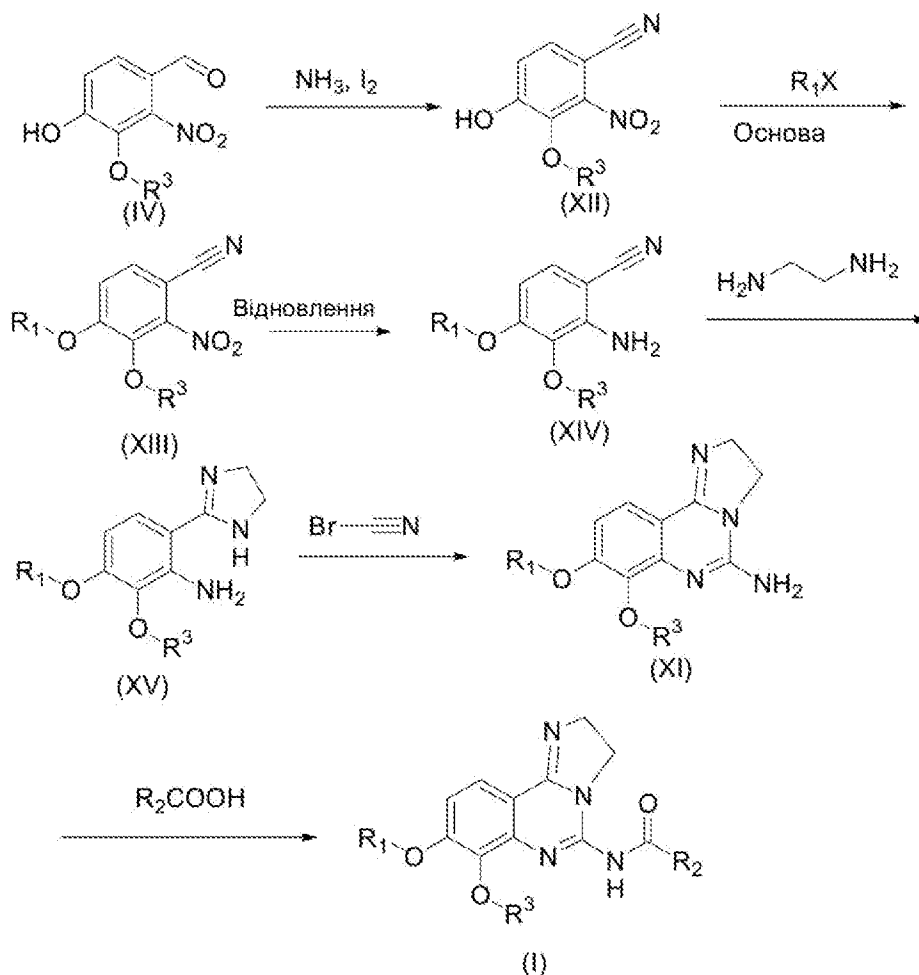
Схема реакції 1



На Схемі реакції 1, ацетат ваніліну може бути перетворений на проміжну сполуку (III) в умовах нітрування, таких як нерозбавлена димляча азотна кислота або азотна кислота в присутності іншої сильної кислоти, такої як сірчана кислота. Гідроліз ацетату в проміжну сполуку (III) можливий в присутності основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид літію, або гідроксид калію в протонному розчиннику, такому як метанол. Захист проміжної сполуки (IV) з утворенням сполук формули (V) (PG = захисна група, яка добре відома спеціалісту в даній галузі техніки) можна виконати стандартними методами (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.;

Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999). Перетворення сполук формули (V) на сполуки формули (VI) може бути виконано з використанням аміаку в присутності йоду в апротонному розчиннику, такому як ТГФ або діоксан. Відновлення нітрогрупи в формулі (VI) можна виконати з використанням заліза в оцтовій кислоті або газоподібного водню в присутності придатного паладієвого, платинового або нікелевого каталізатора. Перетворення сполук формули (VII) на імідазолін формули (VIII) краще всього досягають з використанням етилендіаміну в присутності каталізатора, такого як елементарна сірка при нагріванні. Циклізацію сполук формули (VIII) в сполуки формули (IX) виконують з використанням бромціану в присутності аміної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, або піридин в галогенованому розчиннику, такому як ДХМ або дихлоретан. Видалення захисної групи в формулі (IX) буде залежати від вибраної групи і може бути виконано стандартними методами (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999). Алкілювання алкілювання в формулі (X) може бути досягнуто з використанням основи, такої як карбонат цезію, гідрид натрію, або т-бутилат калію в полярному апротонному розчиннику, такому як ДМФА або ДМСО з введенням бічного ланцюга, що несе придатну відхідну групу, таку як галогенідна або сульфонатна група, з забезпеченням сполук формули (XI). На закінчення, аміді формули (I) можуть бути утворені з використанням активованих складних ефірів, таких як хлорангідриди і ангідриди кислот або, альтернативно, можуть бути утворені з використанням карбонових кислот і придатних агентів сполучення, таких як PYBOP, DCC, або EDCI в полярних апротонних розчинниках.

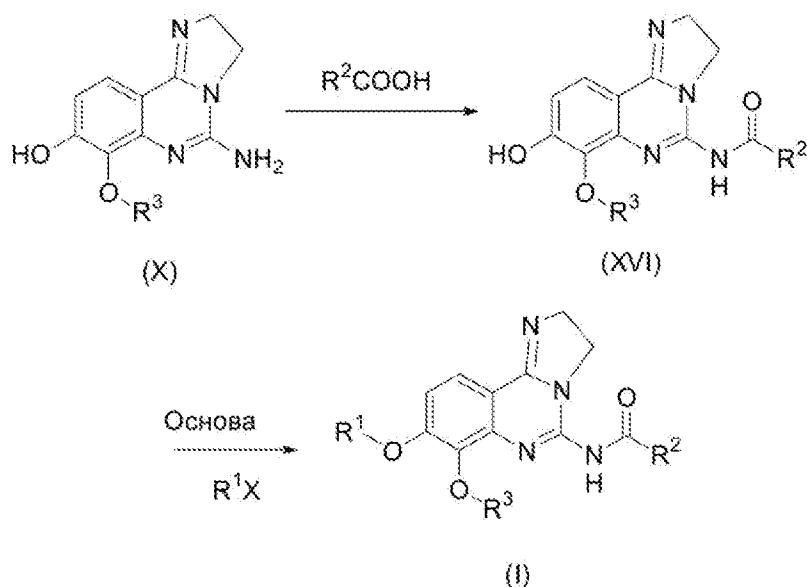
Схема реакції 2



На Схемі реакції 2, сполука формули (IV), одержана, як описано вище, може бути перетворена на структуру формули (XII) з використанням аміаку в присутності йоду в апротонному розчиннику, такому як ТГФ або діоксан. Алкілювання фенолу в формулі (XII) може бути досягнуто з використанням основи, такої як карбонат цезію, гідрид натрію, або т-бутилат калію в полярному апротонному розчиннику, такому як ДМФА або ДМСО з введенням бічного ланцюга, що несе придатну відхідну групу, таку як галогенідна або сульфонатна група. Відновлення нітрогрупи в формулі (XIII) можна виконати з використанням заліза в оцтовій кислоті або газоподібного водню в присутності придатного паладієвого, платинового або нікелевого

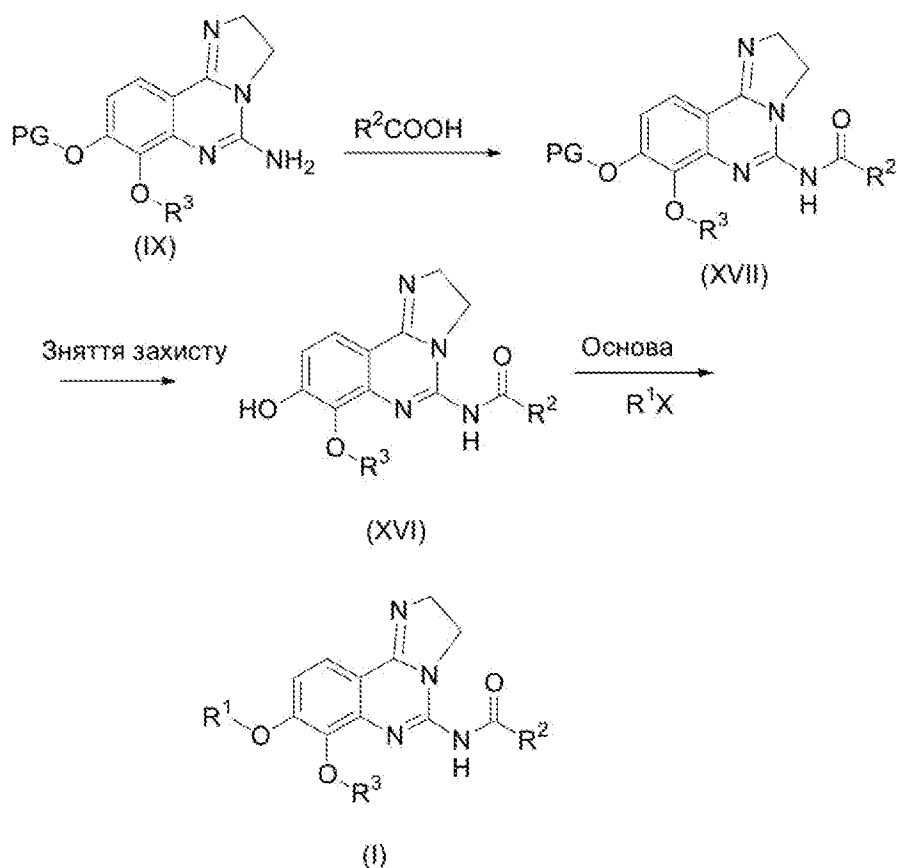
каталізатора. Перетворення сполук формули (XIV) на імідазолін формули (XV) краще всього досягають з використанням етилендіаміну в присутності каталізатора, такого як елементарна сірка при нагріванні. Циклізацію сполук формули (XV) в сполуку формули (XVI) виконують з використанням бромціану в присутності аміної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, або піридин в галогенованому розчиннику, такому як ДХМ або дихлоретан. На закінчення, амід формули (I) можуть бути утворені з використанням активованих складних ефірів, таких як хлорангідриди і ангідриди кислот або альтернативно можуть бути утворені з використанням карбонових кислот і придатних агентів сполучення, таких як PYBOP, DCC, або EDCI в полярних апротонних розчинниках.

Схема реакції 3



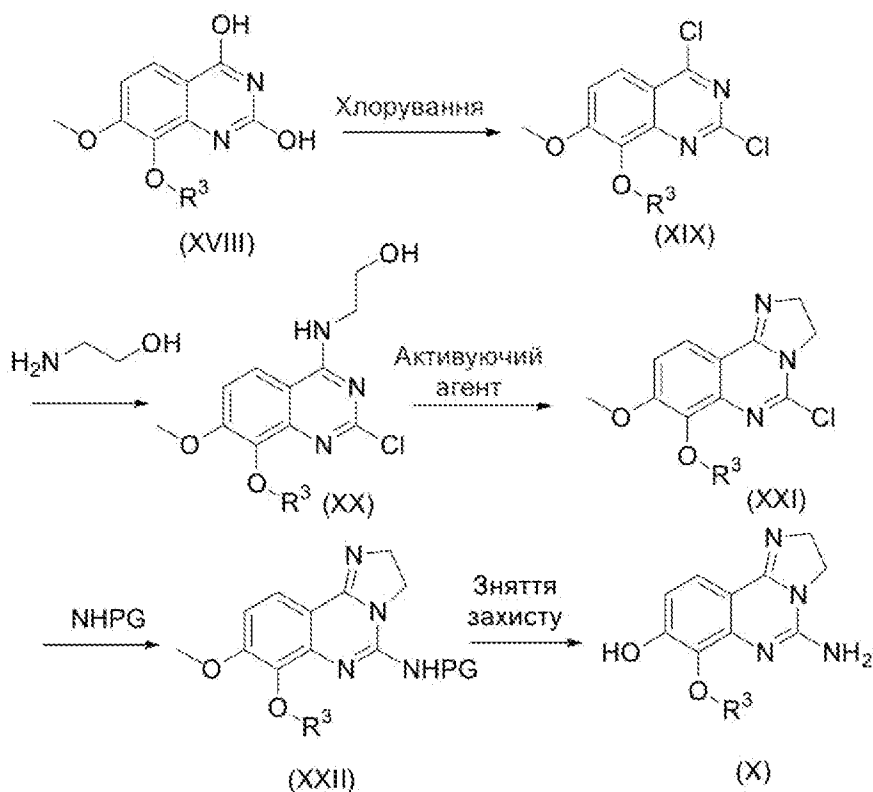
На Схемі реакції 3, сполука формули (X), одержана, як описано вище, може бути перетворена на амід (XVI) з використанням активованих складних ефірів, таких як хлорангідриди і ангідриди кислот або альтернативно може бути перетворена з використанням карбонових кислот і придатних агентів сполучення, таких як PYBOP, DCC, або EDCI в полярних апротонних розчинниках. Ці сполуки потім на сполуки формули (I) з використанням основи, такої як карбонат цезію, гідрид натрію, або т-бутилат калію в полярному апротонному розчиннику, такому як ДМФА або ДМСО з введенням бічного ланцюга, що несе придатну відхідну групу, таку як галогенідна або сульфонатна група.

Схема реакції 4



На Схемі реакції 4, сполука формули (IX), одержана, як описано вище, може бути перетворена на амід (XVII) з використанням активованих складних ефірів, таких як хлорангідриди і ангідриди кислот або альтернативно може бути перетворена з використанням карбонових кислот і придатних агентів сполучення, таких як PYBOP, DCC, або EDCI в полярних апротонних розчинниках. Видалення захисної групи в формулі (XVII) буде залежати від вибраної групи і може бути виконано стандартними методами (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999). Алкілювання фенолу в формулі (XVI) може бути досягнуто з використанням основи, такої як карбонат цезію, гідрид натрію, або т-бутилат калію в полярному апротонному розчиннику, такому як ДМФА або ДМСО з введенням бічного ланцюга, що несе придатну відхідну групу, таку як галогенідна або сульфонатна група.

Схема реакції 5



На Схемі реакції 5, сполука формули XVIII може бути перетворена на бісхлоридну сполуку формули XIX з використанням хлоруючих агентів, таких як POCl_3 або COCl_2 в апротонних розчинниках. Хлорид, одержаний таким чином, може бути перетворений на імідазоліни формули XXI за допомогою реакції з придатними кількостями етаноламіну або належно захищеного замісника, з наступною активацією придатним активуючим агентом, наприклад сульфонілхлоридом, PPh_3 , або галогенувальним агентом, таким як SOCl_2 . Хлорид XXI може бути перетворений на амін XXII за допомогою застосування будь-якого джерела нуклеофільного аміну, такого як аміак, фталімід, або захищені аміни, такі як бензиламін, в полярному розчиннику, такому як ДМФА або ДМСО. Утворення фенолу, зображеного в формулі X, може бути виконано шляхом зняття захисту - розщеплення метилового ефіру з використанням будь-якого з умов, зображених в літературі (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999).

Для кращого розуміння цього винаходу, наведені наступні приклади. Ці приклади використовуються тільки для ілюстративних цілей, і не повинні викладатися як обмеження обсягу винаходу будь-яким чином. Всі публікації, згадані тут, включені шляхом посилання в їх повному обсязі.

Скорочення і акроніми

Повний список скорочень, використовуваних хіміками-органіками, що є середніми спеціалістами в даній галузі техніки, знаходиться в ACS Style Guide (третє видання) або "керівництві для авторів" *Journal of Organic Chemistry*. Скорочення, що містяться в зазначених списках, і всі скорочення, використовувані хіміками-органіками, що є середніми спеціалістами в даній галузі техніки, включені авторами шляхом посилання. Для цілей цього винаходу хімічні елементи ідентифіковані відповідно до Періодичної таблиці елементів, версії CAS, "керівництва з хімії і фізики", 67-те вид., 1986-87.

Більш визначено, при використанні наступних скорочень впродовж цього розкриття, вони мають наступні значення:

асас	ацетилацетонат
As_2O	оцтовий ангідрид
AsO (або OAc)	ацетат
безв.	безв.
водн.	водний
Ar	арил
атм.	атмосфера
9-BBN	9-борабіцикло[3.3.1]ноніл
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
Bn	бензил
т.пл.	температура кипіння

br s	широкий синглет
Bz	бензоїл
BOC	трет-бутоксикарбоніл
n-BuOH	н-бутанол
t-BuOH	трет-бутанол
t-BuOK	калію трет-бутоксид
C	Цельсія
розрах.	розрахований
CAN	нітрат церію-амонію
Cbz	карбобензилокси
CDI	карбонілдіімідазол
CD ₃ OD	метанол-d ₄
Celite®	фільтруючий засіб із діатомівої землі, Celite® Corp
XI-MC	хімічна іонізаційна мас-спектроскопія
¹³ C ЯМР	вуглець-13 ядерний магнітний резонанс
m-CPBA	мета-хлорпероксибензойна кислота
d	дублет
dd	дублет дублетів
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-діазабіцикло [5.4.0]ундец-7-ен
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодіімід
DXM	дихлорметан
DEAD	діетилазодикарбоксилат
розкл.	розкладання
DIA	діізопропіламін
DIBAL	гідрид діізобутилалюмінію
DMAP	4-(N,N-диметиламіно)піридин
DME	1,2-диметоксіетан
ДМФА	N,N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
E	entgegen (конфігурація)
EDCI або	1-(3-диметиламінопропіл) - 3-етилкарбодіімід
EDCI · HCl	гідрохлорид
ee	енантіомерний надлишок
EI	електронний удар
ELSD	випарний детектор світлорозсіювання
екв.	еквівалент
EP-MC	електророзпилювальна мас-спектроскопія
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол (100 %)
EtSH	етантиол
Et ₂ O	діетиловий ефір
Et ₃ N	триетиламін
Fmoc	9-фторенилметоксикарбоніл
ГХ	газова хроматографія
ГХ-MC	газова хроматографія - мас-спектроскопія
год.	година, години
гекс.	гексани або гексан
¹ H ЯМР	протонний ядерний магнітний резонанс
HMPA	гексаметилфосфорамід
HMPT	гексаметилфосфорний триамід
НОВТ	гідроксибензотриазол
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
нерозч.	нерозчинний
IPA	ізопропіламін

isoPrOH	ізопропіловий спирт
ІЧ	інфрачервоний
J	константа взаємодії (спектроскопія ЯМР)
л	літр
LAN	алюмогідрид литію
PX	рідинна хроматографія
PX-MC	рідинна хроматографія - мас- спектрометрія
LDA	діізопропіламід літію
M	моль л ⁻¹ (молярний)
m	мультиплет
м	мета
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
хв.	хвилина, хвилини
мкл	мікролітр
мл	мілілітр
мкМ	мікромолярний
моль	моль
Тпл	температура плавлення
MC	мас-спектр, мас-спектрометрія
Ms	метансульфоніл
m/z	відношення маси до заряду
н.	екв. л ⁻¹ (нормальний)
NBS	N-бромосукцинімід
нМ	наномолярний
NMM	4-метилморфолін
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
о	орто
спостереж.	спостережуваний
п	пара
с.	сторінка
сс.	сторінки
PdCl ₂ dppf	[1,1'- біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладій (II)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладію
PG	захисна група, добре відома спеціалісту в даній галузі техніки
pH	від'ємний логарифм концентрації іонів водню
Ph	феніл
pK	від'ємний логарифм константи рівноваги
pK _a	від'ємний логарифм константи рівноваги для асоціації
PPA	полі(фосфорна кислота)
PS-DIEA	полістирол-зв'язаний
PyBOP	діізопропілетиламін гексафторфосфат бензотриазол-1-іл-окси-трис- піролідино-фосфонію
q	квартет
рац	рацемический
R	rectus (конфігураційний)
rel	стосується сполуки, у якій один хіральний центр не визначень, причому вищезазначений хіральний центр існує за присутності одного або декількох інших хіральних центрів, які визначені
R _f	коефіцієнт утримання (ТШХ)

в.у.	час утримання (ВЕРХ)
кт	кімнатна температура
s	синглет
S	sinister (конфігураційний)
t	триплет
TBDMS, TBP	трет-бутилдиметилсиліл
TBDPS, TPS	трет-бутилдифенілсиліл
TEA	триетиламін
ТГФ	тетрагідрофуран
Tf	трифторометансульфоніл (трифліл)
ТФО	трифторооцтова кислота
TFFH	гексафторфосфат фтор- N,N,N',N'- тетраметилформамідинію
ТШХ	тонкошарова хроматографія
TMAD	N,N,N',N'- тетраметилетилендіамін
TMSCI	триметилсиліл хлорид
Ts	п-толуолсульфоніл
об/об	відношення об'єму до об'єму
мас/об	відношення маси до об'єму
мас/мас	відношення маси до маси
Z	zusammen (конфігурація)

СПЕЦІАЛЬНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ОПИСИ

Умови аналітичної ВЕРХ-МС:

ВЕРХ-МС дані, наведені в наступних спеціальних експериментальних описах, відносяться до наступних умов:

Система:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001 або ZQ4000
Система:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, PDA, ELSD,
Колонка:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 мм
Розчинник:	A1 = H ₂ O + 0.1% HCOOH A2 = H ₂ O + 0.2% NH ₃ B1 = ацетонітрил
Градiєнт:	0-1.6 хв 1-99% B, 1.6-2.0 хв 99% B
Потiк:	0.8 мл/хв
Температура:	60°C
Інжекція:	2.0 мкл
Детектування:	DAD діапазон сканування 210-400 нм

Метод 1: 99% 0.1% водна мурашина кислота: 1% CH₃CN - 1% 0.1% водна мурашина кислота: 99% CH₃CN впродовж 1.6 хв.; 1% 0.1% водна мурашина кислота: 99% CH₃CN впродовж 1.6 хв. впродовж 0.4 хв.

Метод 2: 99% 0.2% водний аміак: 1% CH₃CN - 1% 0.1% водний аміак: 99% CH₃CN впродовж 1.6 хв.; 1% 0.1% водний аміак: 99% CH₃CN впродовж 1.6 хв. впродовж 0.4 хв.

Якщо не зазначене інше, для аналітичної ВЕРХ використовували метод 2.

Умови препаративної ВЕРХ:

Якщо не зазначене інше, "очищення препаративної ВЕРХ" в наступних спеціальних експериментальних описах відноситься до наступних умов:

Аналітика:

Система:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Колонка:	Acquity BEH C18 1.7 50x2.1 мм
Розчинник:	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH B = ацетонітрил
Градiєнт:	0-1.6 хв 1-99% B, 1.6-2.0 хв 99% B
Потiк:	0.8 мл/хв
Температура:	60°C
Інжекція:	2.0 мкл
Детектування:	DAD діапазон сканування 210-400 нм МС EPI+, EPI-, діапазон сканування 160-1000 m/z

	ELSD
--	------

Приготування:

Система:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Колонка:	XBrigde C18 5 мкм 100х30 мм
Розчинник:	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH B = ацетонітрил
Градiєнт:	0-1 хв 1% B, 1-8 хв 1-99% B, 8-10 хв 99% B
Потiк:	50 мл/хв
Температура:	КТ
Розчин:	Макс. 250 мг / 2.5 мл ДМСО або ДМФА
iнжекцiя:	1 x 2.5 мл
Детектування:	DAD дiапазон сканування 210-400 нм МС EPI+, EPI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z

Умови хiральної ВЕРХ:

Данi хiральної ВЕРХ, наведенi в наступних спецiальних експериментальних описах, вiдносяться до наступних умов:

Аналiтика:

Система:	Dionex: Pump 680, ASI 100, Waters: UV-Detektor 2487
Колонка:	Chiralpak IC 5 мкм 150х4.6 мм
Розчинник:	Гексан / етанол 80:20 + 0.1% дiетиламiн
Потiк:	1.0 мл/хв
Температура:	25°C
Розчин:	1.0 мг/мл EtOH/MeOH 1:1
iнжекцiя:	5.0 мкл
Детектування:	УФ 280 нм

Приготування:

Система:	Agilent: Prep 1200, 2хPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona
Колонка:	Chiralpak IC 5 мкм 250х30 мм
Розчинник:	Гексан / етанол 80:20 + 0.1% дiетиламiн
Потiк:	40 мл/хв
Температура:	КТ
Розчин:	660 мг / 5.6 мл EtOH
iнжекцiя:	8 x 0.7 мл
Детектування:	УФ 280 нм

Препаративна РХСТ:

Препаративну рiдинну хроматографiю середнього тиску (РХСТ) проводили за допомогою стандартних методик "флеш-хроматографiї" на силiкагелi (наприклад, Still i in., 1978), або шляхом використання картриджiв з силiкагелем i пристроїв, таких як системи Flashmaster або Biotage Flash.

Якщо не зазначене iнше, кожне очищення РХСТ проводили з використанням хроматографа Flash Master II, обладнаного колонкою Isolute Flash NH₂ з оберненою фазою, елюючи градиєнтом змiшаного розчинника (100% CH₂Cl₂ впродовж 3 хв., градиєнт до 90% CH₂Cl₂: 10% MeOH впродовж 12 хвилин; градиєнт до 80% CH₂Cl₂: 20% MeOH впродовж 20 хв.; градиєнт до 70% CH₂Cl₂: 30% MeOH впродовж 10 хв.; i градиєнт до 50% CH₂Cl₂: 50% MeOH впродовж 15 хв.) при швидкостi потоку, рекомендованому для даного розмiру колонки (тобто, 5 г колонка, 10 мл/хв.; 50 г колонка, 30 мл/хв). Елюат контролювали за допомогою УФ-детектора при довжинi хвилi 254 нм.

Визначення умов оптичного обертання:

Оптичнi обертання вимiрювали в ДМСО, при довжинi хвилi 589 нм, 20°C, концентрацiї 1.0000 г/100 мл, часу iнтеграцiї 10 с, товщини шару 100.00 мм.

Структури сполук даного винаходу були пiдтвердженi з використанням однiєї або декiлькох наступних методик.

ЯМР

Спектри ЯМР були одержанi для кожної сполуки i були узгодженi з показаними структурами.

Звичайну однвимiрну ЯМР спектроскопiю виконували або на 300, або на 400 МГц спектрометрах Varian® Mercury-plus. Зразки розчиняли в дейтерованих розчинниках. Хiмiчнi зсуви були зареєстрованi на шкалi м.ч. i були вiднесенi до вiдповiдних сигналiв розчинникiв, таких як 2.49 м.ч. для ДМСО-d₆, 1.93 м.ч. для CD₃CN, 3.30

м.ч. для CD₃OD, 5.32 м.ч. для CD₂Cl₂ і 7.26 м.ч. для CDCl₃ для ¹H спектрів.

Відсоткові виходи, повідомлені в наступних прикладах, основані на вихідному компоненті, який використовували в найнижчій молярній кількості. Чутливі до повітря і вологості рідини і розчини переносилися через шприц або канюлю, і вводилися в реакційні посудини через гумові прокладки. Реагенти і розчини комерційного класу використовували без додаткового очищення. Термін "концентрували при зниженому тиску" відноситься до використання роторного випарника Бюхі при тиску приблизно 15 мм Hg. Всі температури повідомляються без урахування виправлень в градусах Цельсія (°C).

Тонкошарову хроматографію (ТСХ) виконували на скляних пластинах, попередньо покритих силікагелем 60 A F-254 250 мкм.

Реакції, для яких було потрібно мікрохвильове випромінювання, проводили з використанням мікрохвильової печі Biotage Initiator®, необов'язково оснащеної роботизованим блоком. Повідомлений час реакцій у випадку використання нагрівання мікрохвильовим випромінюванням, слід розуміти як фіксований час реакцій після досягнення указанної температури реакцій.

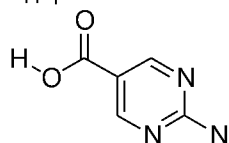
Відсоткові виходи, повідомлені в наступних прикладах, основані на вихідному компоненті, який використовували в найнижчій молярній кількості. Чутливі до повітря і вологості рідини і розчини переносили через шприц або канюлю, і вводилися в реакційні посудини через гумові прокладки. Реагенти і розчини комерційного класу використовували без додаткового очищення. Термін "концентрували в вакуумі" стосується використання роторного випарника Бюхі при мінімальному тиску приблизно 15 мм Hg. Всі температури повідомляються без урахування поправок в градусах Цельсієм (°C).

Назви сполук були генеровані з використанням програми ACD/Name Batch версії 12.01. В деяких випадках були використані загальноприйняті назви комерційно доступних реагентів.

Синтез проміжних сполук

Проміжна сполука А

Одержання 2-амінопіримідин-5-карбонової кислоти



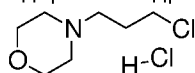
(1Z)-2-(диметоксиметил)-3-метоксі-3-оксопроп-1-ен-1-олят натрію одержували, як описано дослідником Жичкіним (Zhichkin і ін., 2002).

(1Z)-2-(диметоксиметил)-3-метоксі-3-оксопроп-1-ен-1-олят натрію (1.37 г, 7.8 ммоль) розбавляли в ДМФА (12 мл), і гідрохлорид гуанідину (640 мг, 6.7 ммоль) добавляли. Суміш перемішували при 100 °C протягом 1 год, потім охолоджували до к.т. і розбавляли водою. Метил 2-амінопіримідин-5-карбоксилат осаджувався у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку виділяли за допомогою вакуумного фільтрування (510 мг, 50%): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8.67 (s, 2H), 7.56 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H).

Метил 2-амінопіримідин-5-карбоксилат (300 мг, 2.0 ммоль) розбавляли в метанолі (5 мл), який містить декілька крапель води. Додавали гідроксид літію (122 мг, 5.1 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом ночі. Суміш концентрували при зниженому тиску, потім розбавляли водою і значення pH встановлювали на 4 за допомогою 1 M HCl. 2-Амінопіримідин-5-карбонова кислота осаджувалась у вигляді білої твердої речовини, яку виділяли за допомогою вакуумного фільтрування (244 мг, 90%): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12.73 (1H, br s), 8.63 (2H, s), 7.44 (2H, br s).

Проміжна сполука В

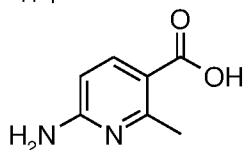
Одержання гідрохлориду 4-(3-хлорпропіл)морфоліну



До розчину 1-бром-3-хлорпропану (45 г, 0.29 моль) в толуолі (100 мл) додавали морфолін (38 г, 0.44 моль). Розчин перемішували при 84 °C протягом 3 год, протягом яких утворився осад. Після охолодження до к.т., осад виділяли за допомогою вакуумного фільтрування, промивали ефіром, і тверду речовину відкидали. Маточний розчин підкисляли за допомогою HCl (4 M в діоксані, 72 мл, 0.29 моль), що викликало осадження цільового продукту у вигляді HCl солі. Розчинник вилучали при зниженому тиску, і тверду речовину, яку в результаті одержували, сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (53 г, 90%): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 11.45 (1H, br s), 3.94-3.77 (4H, m), 3.74 (2H, t), 3.39 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.21 (2H, m).

Проміжна сполука В

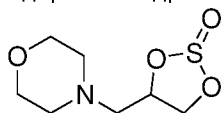
Одержання 6-аміно-2-метилнікотинової кислоти



Суспензію 6-аміно-2-метилнікотинонітрилу (1.0 г, 7.5 ммоль) в водному розчині КОН (20%, 12 мл) нагрівали при температурі дефлегмації протягом 3 днів. Після спливу цього часу, її охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували концентрованою HCl, фільтрували і сушили з одержанням цільового продукту, який використовували без додаткового очищення (1.1 г, 96%).

Проміжна сполука С

Одержання гідрохлориду 4-[(2-оксидо-1,3,2-діоксатіолан-4-іл)метил]морфоліну



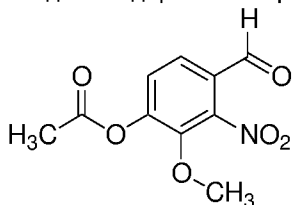
HCl

3-Морфолін-4-ілпропан-1,2-діол (2.1 г, 9.07 ммоль) розчиняли в ДХМ (15 мл) і охолоджували до 0 °С. Охолоджений розчин обробляли тіонілхлоридом (1.81 мл, 24.8 ммоль) і потім нагрівали при температурі дефлегмації протягом 1 год. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини (2.5 г, 97%): ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 11.4 (1H, br s), 5.64-5.55 (1H, m), 4.82 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 4.02-3.71(4H, m), 3.55-3.33(4H, m), 3.26-3.06 (2H, br s).

Проміжна сполука D

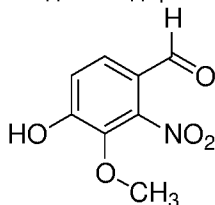
Одержання 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідрімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну

Стадія 1: Одержання 4-форміл-2-метокси-3-нітрофенілацетату



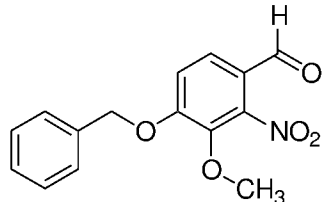
Димлячу азотну кислоту (2200 мл) під азотом охолоджували до 0 °С після чого порціями додавали ацетат ваніліну (528 г, 2.7 моль), підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °С. Через 2 год одержану суміш виливали при перемішуванні на лід. Завись фільтрували і одержувані тверді речовини промивали водою (3 x 100 мл) і висушували на повітрі. Через 2 дні тверді речовини нагрівали в ДХМ (3000 мл) до повного розчинення. Розчину давали охолонути до кімнатної температури, в той час як по краплях додавали гексани (3000 мл). Тверді речовини відфільтровували, промивали гексанами (500 мл) і сушили на повітрі з одержанням 4-форміл-2-метокси-3-нітрофенілацетату (269 г, 41%): ¹Н ЯМР, (ДМСО-d₆) δ: 9.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Стадія 2: Одержання 4-гідрокси-3-метокси-2-нітробензальдегіду



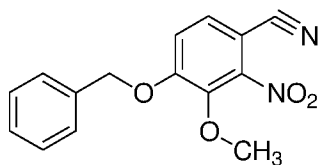
Суміш 4-форміл-2-метокси-3-нітрофенілацетату (438 г, 1.8 моль) і карбонату калію (506 г, 3.7 моль) в MeOH (4000 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням в'язкого масла. Масло розчиняли в воді, підкисляли з використанням розчину HCl (2 н.) і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат магнію) і фільтрували. Розчинник концентрували при зниженому тиску до 1/3 об'єму і одержувані тверді речовини відфільтровували і висушували на повітрі з одержанням 4-гідрокси-3-метокси-2-нітробензальдегіду (317 г, 88%): ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9.69 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.19 (1H, d), 3.82 (3H, s).

Стадія 3: Одержання 4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітробензальдегіду



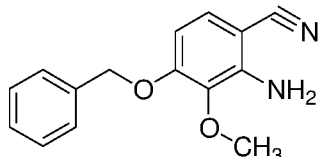
4-Гідрокси-3-метокси-2-нітробензальдегід (155 г, 786 ммоль) розчиняли в ДМФА (1500 мл) і розчин, що перемішували, обробляли карбонатом калію (217 г, 1.57 моль) і, далі, бензилбромідом (161 г, 0.94 моль). Після перемішування протягом 16 годин реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розділяли між водою (2 л) і EtOAc (2 л). Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (3 x 2 л), сушили (безв. сульфатом натрію) і концентрували при зниженому тиску. Одержувані тверді речовини розтирали з Et₂O (1 л) з одержанням 4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітробензальдегіду (220 г, 97%): ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9.77 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.51 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.39 (3H, m), 5.36 (2H, s), 3.05 (3H, s).

Стадія 4: Одержання 4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітробензонітрилу



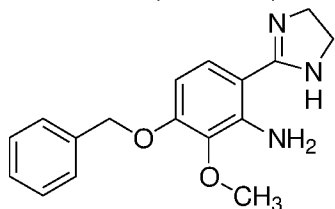
Йод (272 г, 1.1 ммоль) додавали до суміші 4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітробензальдегіду (220 г, 766 ммоль) і гідроксиду амонію (28% розчин, 3 л), розчиненої ТГФ (5 л). Через 16 год реакційну суміш обробляли сульфідом натрію (49 г, 383 ммоль) і концентрували при зниженому тиску з одержанням густої зависі. Завись фільтрували, промивали водою (250 мл) і сушили з одержанням 4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітробензонітрилу у вигляді твердої речовини (206 г, 95%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (2H, m), 7.40 (3H, m), 5.35 (2H, s), 3.91 (3H, s).

Стадія 5: Одержання 2-аміно-4-(бензилокси)-3-метоксибензонітрилу



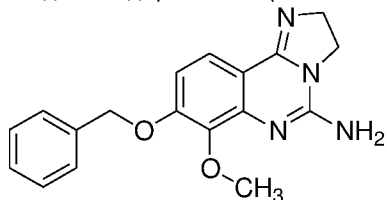
Дегазований розчин 4-(бензилокси)-3-метокси-2-нітробензонітрилу (185 г, 651 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (3500 мл) і воді (10 мл) охолоджували до 5 °С і обробляли залізним порошком (182 г, 3.25 моль). Через 3 дні реакційну суміш фільтрували через целіт, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержане таким чином масло обробляли насиченим розчином хлориду натрію, нейтралізували розчином бікарбонату натрію і екстрагували в CH_2Cl_2 . Емульсію, що одержували, фільтрували через целіт, після чого органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (безв. сульфатом натрію) і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-аміно-4-(бензилокси)-3-метоксибензонітрилу у вигляді твердої речовини (145 г, 88%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7.32-7.44 (5H, m), 7.15 (1H, d), 6.47 (1H, d), 5.69 (2H, s), 5.15 (2H, s), 3.68 (3H, s).

Стадія 6: Одержання 3-(бензилокси)-6-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метоксіаніліну



Суміш 2-аміно-4-(бензилокси)-3-метоксибензонітрилу (144 г, 566 ммоль) і сірки (55 г, 1.7 моль) в етилендіаміні (800 мл) дегазували протягом 30 хвилин, потім нагрівали до температури 100 °С. Через 16 год реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили (сульфатом натрію), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержувані тверді речовини перекристалізовували із EtOAc і гексанів з одержанням 3-(бензилокси)-6-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метоксіаніліну (145 г, 86%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7.27-7.48 (5H, m), 7.14 (1H, d), 6.92 (2H, m), 6.64 (1H, m), 6.32 (1H, d), 5.11 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.33 (2H, s).

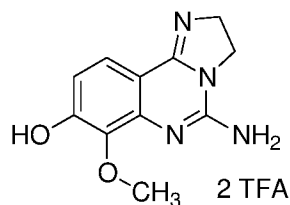
Стадія 7: Одержання 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну



Суміш 3-(бензилокси)-6-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метоксіаніліну (100 г, 336 ммоль) і триетиламіну (188 мл) в ДХМ (3 л) охолоджували до 0 °С і обробляли бромціаном (78.4 г, 740 ммоль). Реакційну суміш перемішували і давали поступово нагрітися до кімнатної температури. Через 16 год реакційну суміш розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали 3 рази насиченим розчином бікарбонату і, далі, багаторазово промивали соляним розчином. Органічний шар сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску з одержанням напівтвердої речовини (130 г, з домішками солі триетиламіну): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7.30-7.48 (7H, m), 5.31 (2H, s), 4.32 (2H, m), 4.13 (2H, m), 3.81 (3H, s).

Проміжна сполука Е

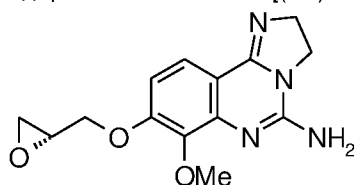
Одержання біс(трифторацетату) 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олу



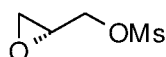
3-(Бензилокси)-6-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метоксіанілін (30 г, 93 ммоль) порціями додавали протягом 1 год в круглодонну колбу, яка містить ТФО (400 мл) попередньо охолодженій на льодяній бані. Реакційну суміш нагрівали до температури 60 °С і залишали перемішуватися при цій температурі протягом 17 год після чого її охолоджували до кт, і, потім, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок вносили в ДХМ і гексани і концентрували при зниженому тиску. Речовину, одержану таким чином, розчиняли в розчині MeOH / CH₂Cl₂ (250 мл, 1:1) і концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину сушили протягом ночі в вакуумі при низькій температурі з одержанням біс(трифторацетату) 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олу (44.7 г, >100%): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7.61 (1H, m), 6.87 (1H, m), 4.15 (2H, br t), 4.00 (2H, m), 3.64 (3H, s).

Проміжна сполука F

Одержання 7-метоксі-8-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну



Стадія 1: Одержання (R)-гліцидилметансульфонату



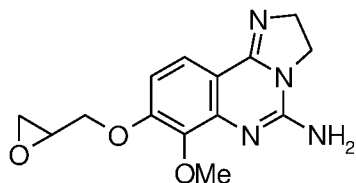
Розчин (S)-(-)-гліцидолу (8.6 мл, 130 ммоль) і триетиламіну (36.2 мл, 260 ммоль, 2.0 екв.) в ДМФА (250 мл) охолоджували на льодяній бані і по краплях додавали метансульфонілхлорид (10.1 мл, 130 ммоль, 1.0 екв.). Суміш перемішували протягом 1.5 год при кімнатній температурі, забезпечуючи 0.47 М розчин (R)-гліцидилметансульфонату в ДМФА, який використовували без додаткового очищення.

Стадія 2: Одержання 7-метоксі-8-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну

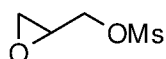
До розчину біс(трифторацетату) 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олу (Проміжна сполука E, 0.30 г, 0.65 ммоль) в ДМФА (8 мл) додавали карбонат цезію до утворення білої суспензії. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1.5 год, потім додавали (R)-гліцидилметансульфонат (Проміжна сполука F, Стадія 1, 3.9 мл 0.34 М розчин в ДМФА, 1.30 ммоль, 2.0 екв.), і розчин, який одержували, перемішували при 60 °С протягом 20 год. Суспензію, яку одержували, концентрували при зниженому тиску і залишок розділяли між насиченим розчином бікарбонату натрію (30 мл) і розчином 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (30 мл). Водну фазу екстрагували розчином 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (30 мл). Об'єднані органічні фази сушили (безв. сульфатом натрію) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з використанням РХСТ (колонка Isolute Flash NH₂ з оберненою фазою; 100% CH₂Cl₂ протягом 5 хв., градієнт до 95% CH₂Cl₂: 5% MeOH протягом 15 хвилин; градієнт до 90% CH₂Cl₂: 10% MeOH протягом 15 хв.; градієнт до 80% CH₂Cl₂: 20% MeOH протягом 15 хв.; і градієнт до 75% CH₂Cl₂: 25% MeOH протягом 15 хв.) з одержанням 7-метоксі-8-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (0.080 г, 43%): ¹H ЯМР (DMSO-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 2.71 (dd, J=2.5, 4.8 Гц, 1H), 2.85, (t, J=4.6 Гц, 1H), 3.34-3.40 (br m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.30 (dd, J=6.6, 11.4 Гц, 1H), 4.10 (br t, J=9.7 Гц, 2H), 4.31 (br t, J=9.7 Гц, 2H), 4.54 (dd, J=2.3, 11.6 Гц, 1H), 7.26 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.1 Гц, 1H).

Проміжна сполука G

Одержання 7-метоксі-8-(оксиран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну



Стадія 1: Одержання рацемічного гліцидилметансульфонату



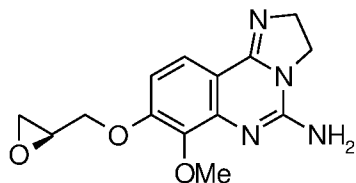
Рацемічний гліцидолметансульфонат синтезували способом, що аналогічний способу одержання Проміжної сполуки F, стадія 1, замінюючи рацемічний гліцидол (S)-(-)-гліцидолом. Розчин рацемічного гліцидилметансульфонату в ДМФА використовували в подальших перетвореннях без додаткового очищення.

Стадія 2: Одержання 7-метоксі-8-(оксиран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну

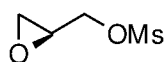
Проміжну сполуку G синтезували способом, що аналогічний способу одержання Проміжної сполуки F, стадія 2 замінюючи рацемічний гліцидилметансульфонат (R)-гліцидилметансульфонатом (0.30 г, 24%): ВЕРХ, час утримання 0.62 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ: 12.71 (dd, J=2.5, 4.8 Гц, 1H), 2.85, (t, J=4.6 Гц, 1H), 3.34-3.40 (br m, 1H), 4.30 (dd, J=6.6, 11.4 Гц, 1H), 4.10 (br t, J=9.7 Гц, 2H), 4.31 (br t, J=9.7 Гц, 2H), 4.54 (dd, J=2.3, 11.6 Гц, 1H), 7.21 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.1 Гц, 1H).

Проміжна сполука H

Одержання 7-метокси-8-[(2S)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну



Стадія 1: Одержання (S)-гліцидилметансульфонату



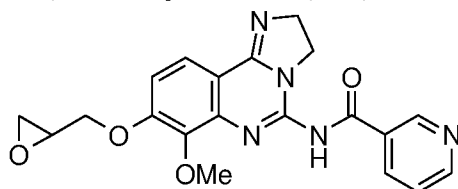
(S)-Гліцидилметансульфонат синтезували способом, що аналогічний способу одержання Проміжної сполуки F, стадія 1, замінюючи (R)-(+)-гліцидол (S)-(-)-гліцидолом. Продукт використовували в подальших перетвореннях вигляді розчину (S)-гліцидилметансульфонату в ДМФА, без додаткового очищення.

Стадія 2: Одержання 7-метокси-8-[(2S)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну

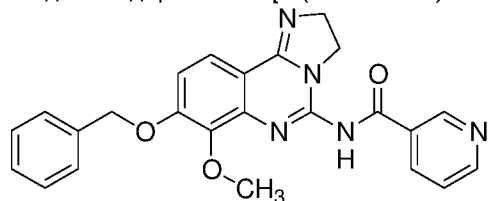
Проміжну сполуку G синтезували способом, що аналогічний способу одержання Проміжної сполуки F, стадія 2, замінюючи (S)-гліцидилметансульфонат (R)-гліцидилметансульфонатом (0.14 г, 15%): ВЕРХ, час утримання 0.62 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ: 12.71 (dd, J=2.5, 4.8 Гц, 1H), 2.85, (t, J=4.6 Гц, 1H), 3.34-3.40 (br m, 1H), 4.30 (dd, J=6.6, 11.4 Гц, 1H), 4.10 (br t, J=9.7 Гц, 2H), 4.31 (br t, J=9.7 Гц, 2H), 4.54 (dd, J=2.3, 11.6 Гц, 1H), 7.21 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.1 Гц, 1H).

Проміжна сполука I

Одержання N-[7-метоксі-8-(оксиран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинаміду

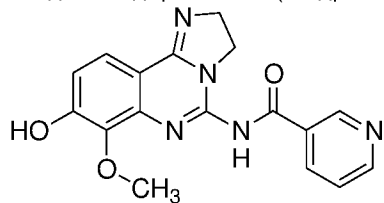


Стадія 1: Одержання N-[8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинаміду



До суспензії 8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (21 г, 65 ммоль) і нікотинової кислоти (12 г, 97.7 ммоль) в ДМФА (240 мл) додавали діізопропілетиламін (33.7 г, 260.4 ммоль) і, далі, РУВОР (51 г, 97.7 ммоль). Одержану суміш перемішували за допомогою верхньоприводної мішалки протягом 3 днів при температурі навколишнього середовища. Одержуваний в результаті осад виділяли за допомогою вакуумного фільтрування, багаторазово промивали за допомогою EtOAc і сушили в вакуумі при слабкому нагріванні з одержанням N-[8-(бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинаміду (27.3 г, 98%): ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 2 краплі ТФО-d) δ: 9.32 (1H, s), 8.89 (1H, br m), 8.84 (1H, d), 7.89 (1H, br m), 7.82 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.16 (6H, m), 5.18 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.78 (3H, s); мас-спектр m/z 338 ((M+1)⁺, 6%).

Стадія 2: Одержання N-(8-гідрокси-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинаміду



N-[8-(Бензилокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід (20 г, 45.1 ммоль) порціями додавали протягом 1 год в круглодонну колбу, яка містить ТФО (400 мл), попередньо охолоджену на льодяній бані. Реакційну суміш нагрівали до температури 60 °C і залишали перемішуватися при цій температурі протягом 17 год після чого її охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш потім концентрували

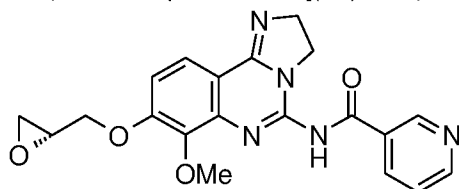
при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в CH_2Cl_2 і гексані і концентрували при зниженому тиску. Одержану таким чином речовину розчиняли в MeOH і CH_2Cl_2 (250 мл, 1:1) і концентрували при зниженому тиску. Одержувані тверді речовини сушили протягом ночі в вакуумі при низькій температурі з одержанням N-(8-гідрокси-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід (17.3 г, 66%): ^1H ЯМР (DMSO-d_6 + 2 краплі TFO-d) δ : 13.41 (1H, s), 12.21 (1H, br s), 9.38 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.53 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.59 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.54 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.98 (3H, s); мас-спектр m/z 481 ($(\text{M}+1)^+$).

Стадія 3: Одержання N-[7-метоксі-8-(оксиран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід

Суміш N-(8-гідрокси-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід (0.85 г, 1.50 ммоль) і карбонату цезію (2.93 г, 8.99 ммоль, 6.0 екв.) в ДМФА (12.5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім обробляли рацемічним епіхлоргідрином (0.29 мл, 3.75 ммоль, 2.5 екв.), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Одержану суміш використовували в подальших перетвореннях вигляді 0.120 М розчину N-[7-метоксі-8-(оксиран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід в ДМФА.

Проміжна сполука J

Одержання N-{7-метоксі-8-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід

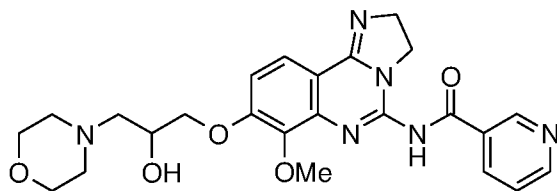


Суміш N-(8-гідрокси-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід (Проміжна сполука I, стадія 2 (використовувана у вигляді біс-ТФО солі), 1.50 г, 2.65 ммоль) і карбонату цезію (4.32 г, 13.3 ммоль, 5.0 екв.) в ДМФА (37 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім обробляли (R)-гліцидилметансульфонатом (Проміжна сполука F, стадія 1, 21.2 мл, 0.25 М в ДМФА, 5.31 ммоль, 2.0 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин при 60 °C, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розділяли між водою (50 мл) і розчином 4:1 CH_2Cl_2 / ізопропанол (50 мл). Органічну фазу промивали концентрованим розчином бікарбонату натрію, сушили (безв. сульфатом натрію), і концентрували при зниженому тиску. Одержану речовину розтирали з EtOH і сушили при зниженому тиску з одержанням N-{7-метоксі-8-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід (0.72 г, 69%): ВЕРХ, час утримання 0.94 хв.; ^1H ЯМР (DMSO-d_6 + 1 крапля TFO-d) δ 2.75 (dd, $J=2.5, 5.1$ Гц, 1H), 2.88 (прибл. t, $J=4.7$, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=6.6, 11.6$ Гц, 1H), 4.20-4.29 (m, 3H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.68 (dd, $J=2.3, 11.6$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.92 (dd, $J=5.6, 7.8$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.90 (br d, $J=7.8$ Гц, 1H), 8.97 (dd, $J=1.5, 5.6$ Гц, 1H), 9.49 (d, $J=1.5$ Гц, 1H); мас-спектр m/z 394 ($(\text{M}+1)^+$, 11%).

Приклади

Порівняльний Приклад 1 (із WO 2008/070150):

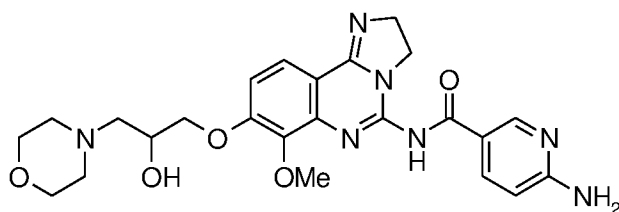
Одержання N-{8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піридин-3-карбоксамід



Карбонат цезію (3 г, 9.37 ммоль) додавали до суспензії біс-трифторацетату N-(8-гідрокси-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід (1.0 г, 1.88 ммоль) в ДМФА (40 мл) і перемішували протягом 1.5 год перед додаванням гідрохлориду 4-[(2-оксидо-1,3,2-діоксатіолан-4-іл)метил]морфоліну (Проміжна сполука С, 0.39 г, 1.88 ммоль). Через 3 год, реакційну суміш обробляли другим еквівалентом гідрохлориду 4-[(2-оксидо-1,3,2-діоксатіолан-4-іл)метил]морфоліну (Проміжна сполука С, стадія 2) і перемішували при 60 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і продукт екстрагували розчином 20% ізопропанол/ 80% хлороформ і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили (сульфат магнію) і концентрували при зниженому тиску, і одержаний залишок розтирали з EtOAc і відфільтровували. Тверду речовину потім очищали за допомогою ВЕРХ (Gilson, 5% $\text{MeOH}/ 95\% \text{H}_2\text{O}$ до 50% $\text{MeOH}/ 50\% \text{H}_2\text{O}$ градієнт, 0.1% NH_4OH) з одержанням N-{8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піридин-3-карбоксамід (160 мг, 18%): ВЕРХ MS RT = 0.19 хв.; ^1H ЯМР (DMSO-d_6 + 1 крапля TFO-d) δ 13.40-13.38 (1H, br s), 9.45 (1H, d), 8.90 (1H, dd), 8.72 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 4.59 (2H, t), 4.49-4.41 (1H, br s), 4.33-4.22 (4H, m), 4.06 (3H, s), 4.05-3.92 (2H, m), 3.86-3.67 (2H, m), 3.51 (2H, d), 3.43-3.13 (4H, m); мас-спектр m/z 495 ($(\text{M}+1)^+$).

Наступні приклади одержували способом, що аналогічний порівняльному прикладу 1:

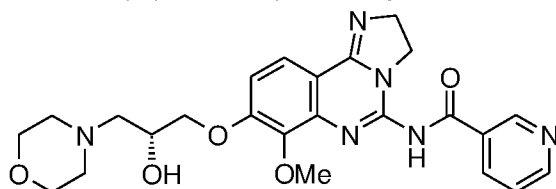
Приклад 21: 6-аміно-N-{8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піридин-3-карбоксамід



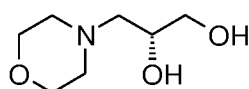
Одержаний з використанням 6-аміно-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти, використовуваної при одержанні Проміжної сполуки I, стадія 2 (94.0 мг, 31%): ТШХ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + 1% NH₄OH в MeOH) R_f 0.35; ¹H ЯМР (DMSO-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 3.14-3.44 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.68-3.87 (m, 2H), 3.94-4.03 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.22-4.32 (m, 4H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 2H), 7.07 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.49 (dd, J=1.9, 9.2 Гц, 1H), 8.80 (d, J=2.1 Гц, 1H); мас-спектр m/z 496 ((M+1)⁺, 10%).

Приклад 2:

Одержання N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

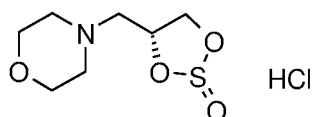


Стадія 1: Одержання (2R)-3-(4-морфолініл)-1,2-пропандіол



Розчин (S)-гліцидолу (1.00 мл, 15.0 ммоль) і морфоліну (1.96 мл, 22.5 ммоль, 2.5 екв.) в абс. етанолі нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 4 хв. при 140 °С, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при 70 °С в вакумі 12 мбар з одержанням (2R)-3-(4-морфолініл)-1,2-пропандіолу (2.47 г, 102%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2.37 (dd J=4.0, 12.4 Гц, 1H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.57 (dd, J=9.6, 12.4 Гц, 1H), 2.62-2.71 (m, 2H), 3.50 (dd, J=4.2, 11.4 Гц, 1H), 3.65-3.79 (m, 5H), 3.79-3.88 (m, 1H).

Стадія 2: Одержання гідрохлориду 4-[(4R)-(2-оксидо-1,3,2-діоксатіолан-4-іл)метил]морфоліну



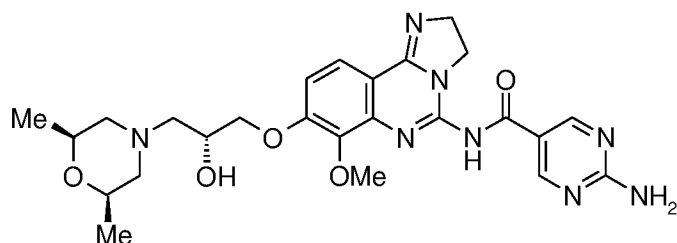
Розчин (2R)-3-(4-морфолініл)-1,2-пропандіолу (0.447 г, 2.77 ммоль) в CH₂Cl₂ (7.5 мл) охолоджували до 0 °С і по краплях додавали тіонілхлорид (0.41 мл, 5.55 ммоль, 2.0 екв.). Розчин, який одержували нагрівали при температурі дефлегмації протягом 1 год, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 4-[(4R)-(2-оксидо-1,3,2-діоксатіолан-4-іл)метил]морфоліну (0.70 г, 104%). Цю речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: Одержання N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

До розчину біс-ТФО солі N-(8-гідрокси-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинаміду (Проміжна сполука I, стадія 2, 0.750 г, 1.3 ммоль) в ДМФА (50 мл) додавали карбонат цезію (1.30 г, 3.9 ммоль, 3.0 екв.) і одержувану завись перемішували при кімнатній температурі протягом 1.5 год з наступним додаванням циклічного сульфїтного складного ефіру (0.275 г, 1.3 ммоль, 1.0 екв.). Цю суміш перемішували при 60 °С протягом 12 годин, охолоджували до кімнатної температури, обробляли додатковим карбонатом цезію (0.86 г, 2.6 ммоль, 2.0 екв.) і циклічним сульфїтним складним ефіром (0.275 г, 1.3 ммоль, 1.0 екв.) і перемішували при 60 °С протягом додаткових 12 год. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в розчині 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (100 мл), потім промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили (безв. сульфатом натрію), і концентрували при зниженому тиску. Залишок (1.77 г) очищали препаративною ВЕРХ з одержанням N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду (0.52 г, 82%): ТШХ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + 1% NH₄OH в MeOH) R_f 0.35; Препаративна ВЕРХ (умови А) час утримання 3.70 хв.; ¹H ЯМР (DMSO-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 3.10-3.40 (m, 4H), 3.47 (br d, J=11.9 Гц, 2H), 3.63-3.84 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 4H), 4.42 (br s, 1H), 4.57 (прибл. t, J=10.3 Гц, 2H), 7.50 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=5.0, 7.5 Гц, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.94 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.99 (D, J=5.2 Гц, 1H), 9.50 (d, J=1.1 Гц, 1H); мас-спектр m/z 481 ((M+1)⁺, 11%).

Наступні приклади одержували способом, що аналогічний Прикладу 2:

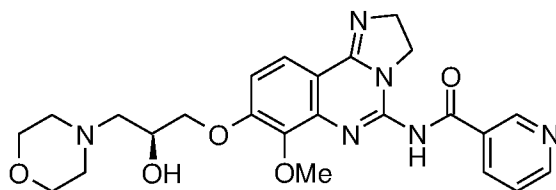
Приклад 27: 2-аміно-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід



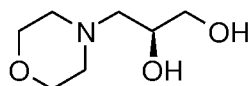
Одержаний з використанням цис-2,6-диметилморфоліну замість морфоліну на стадії 1, і з використанням 2-аміно-5-піримідинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (61.0 мг, 31%): ТШХ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + 1% NH₄OH в MeOH) R_f 0.35; ВЕРХ, час утримання 0.81 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.08-1.14 (m, 6H), 2.72-2.83 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.77-3.89 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.15-4.26 (m, 4H), 4.39-4.54 (m, 3H), 7.43 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.99 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.99 (s, 2H); мас-спектр m/z 525 ((M+1)⁺, 4.1%).

Приклад 3:

Одержання N-(8-(((2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

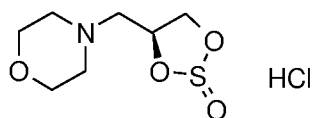


Стадія 1: Одержання (2S)-3-(4-морфолініл)-1,2-пропандіолу



Розчин (R)-гліцидолу (0.33 мл, 5.0 ммоль) і морфоліну (0.65 мл, 7.5 ммоль, 1.5 екв.) в абс. етанолі нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 4 хв. при 140 °С, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при 70 °С в вакуумі 12 мбар з одержанням (2S)-3-(4-морфолініл)-1,2-пропандіолу (0.91 г, 113%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2.37 (dd, J=3.9, 12.5 Гц, 1H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.57 (dd, J=9.7, 12.5 Гц, 1H), 3.51 (dd, J=4.3, 11.4 Гц, 1H), 3.66-3.79 (m, 5H), 3.81-3.87 (m, 1H).

Стадія 2: Одержання гідрохлориду 4-[(4S)-(2-оксидо-1,3,2-діоксатіолан-4-іл)метил]морфоліну



Розчин (2S)-3-(4-морфолініл)-1,2-пропандіолу (0.90 г, 5.6 ммоль) в CH₂Cl₂ (7.5 мл) охолоджували до 0 °С і по краплях додавали тіонілхлорид (0.81 мл, 11.1 ммоль, 2.0 екв.). Розчин, який одержували нагрівали при температурі дефлегмації протягом 1 год, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-[(4S)-(2-оксидо-1,3,2-діоксатіолан-4-іл)метил]морфоліну гідрохлорид (1.40 г, 103%). Цю речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

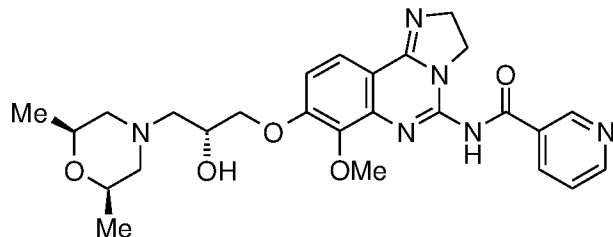
Стадія 3: Одержання N-(8-(((2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

До розчину біс-ТФО солі N-(8-гідрокси-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)нікотинаміду (Проміжна сполука I, стадія 2, 0.210 г, 0.37 ммоль) в ДМФА (12 мл) додавали Cs₂CO₃ (0.61 г, 1.86 ммоль, 5.0 екв.) і одержувану завесь перемішували при кімнатній температурі протягом 1.5 год з наступним додаванням циклічного сульфїтного складного ефіру (0.092 г, 0.45 ммоль, 1.2 екв.). Цю суміш перемішували при 60 °С протягом 12 годин, охолоджували до кімнатної температури, обробляли додатковим карбонатом цезію (0.86 г, 2.6 ммоль, 2.0 екв.) і циклічним сульфїтним складним ефіром (0.076 г, 0.37 ммоль, 1.0 екв.) і перемішували при 60 °С протягом додаткових 3.5 днів. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в розчині 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (50 мл), потім промивали насиченим розчином NaHCO₃ (25 мл) і насиченим розчином NaCl (25 мл), сушили (безв. Na₂SO₄), і концентрували при зниженому тиску. Розтирання з MeOH давало кристали, які промивали водою, потім MeOH, і сушили при 50 °С при зниженому тиску. Одержувані тверді речовини (0.077 г) очищали препаративною ВЕРХ з одержанням N-(8-(((2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду (0.52 г, 82%): ТШХ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + 1% NH₄OH в MeOH) R_f 0.35; ВЕРХ (умови А) час утримання 4.29 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 3.09-3.41 (m, 4H), 3.48 (br d, J=11.7 Гц, 2H), 3.62-3.85 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 4H), 4.41 (br s, 1H), 4.52-4.62 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=5.3, 7.9 Гц, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.92 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.98 (dd, J=1.1, 5.3 Гц, 1H), 9.49 (d, J=1.5 Гц, 1H).

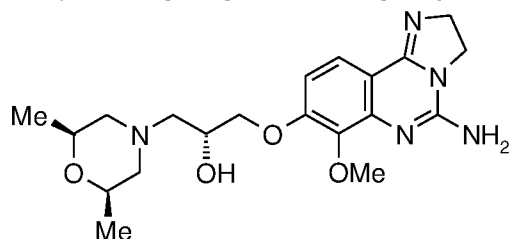
Приклад 4

Одержання N-[8-(((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-

дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піридин-3-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання N-[8-(((2R)-3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]аміну



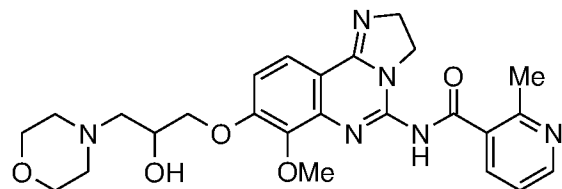
Розчин 7-метоксі-8-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (проміжна сполука F, 1.50 г, 5.20 ммоль) і цис-2,6-диметилморфоліну (6.4 мл, 52.0 ммоль, 10 екв.) в ДМФА (36 мл) нагрівали двома порціями в мікрохвильовому реакторі протягом 45 хв. при 140 °С. Одержувані об'єднані суміші концентрували при зниженому тиску і очищали з використанням РХСТ з одержанням N-[8-(((2R)-3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]аміну (2.02 г, 96%): Препаративна ВЕРХ, час утримання 4.29 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.10 (d, J=7.3 Гц, 3H), 1.14 (d, J=7.3 Гц, 3H), 2.69 (t, J=11.6 Гц, 1H), 2.76 (t, J=11.6 Гц, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 4.31 (прибл. dd, J=8.6, 12.1 Гц, 2H), 4.35-4.43 (m, 1H), 7.22 (J=9.4 Гц, 1H), 7.81 (d, J=9.1 Гц, 1H); мас-спектр m/z 404 ((M+1)⁺, 100%).

Стадія 2: Одержання N-[8-(((2R)-3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піридин-3-карбоксаміду

Суміш N-[8-(((2R)-3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]аміну (2.02 г, 5.01 ммоль) і нікотинової кислоти (0.80 г, 6.51 ммоль, 1.3 екв.) в ДМФА (139 мл) обробляли РубОР (3.39 г, 6.51 ммоль, 1.3 екв.) і, далі, N,N-діізопропілетиламіном (3.50 мл, 20.0 ммоль, 4.0 екв.), що поступово приводило до прозорого розчину. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Одержувані тверді речовини відфільтровували і промивали за допомогою ДМФА, Н₂О, і MeOH, і потім сушили при 60 °С при зниженому тиску з одержанням N-[8-(((2R)-3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піридин-3-карбоксаміду (1.64 г, 64%): ТШХ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + 1% NH₄OH в MeOH) R_f 0.40; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.15 (d, J=9.5 Гц, 3H), 1.16 (d, J=9.5 Гц, 3H), 2.76 (t, J=11.2 Гц, 1H), 2.83 (t, J=11.4 Гц, 1H), 3.26-3.38 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.26-4.33 (m, 4H), 4.50 (br s, 1H), 4.61 (прибл. t, J=10.7 Гц, 2H), 7.54 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=5.7, 7.6 Гц, 1H), 8.09 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.92 (d, J=7.9 Гц, 1H), 9.01 (d, J=4.1 Гц, 1H), 9.53 (s, 1H); мас-спектр m/z 507 ((M-1)⁺, 100%), 509 ((M+1)⁺, 24%).

Наступні приклади одержували способом, що аналогічний Прикладу 4:

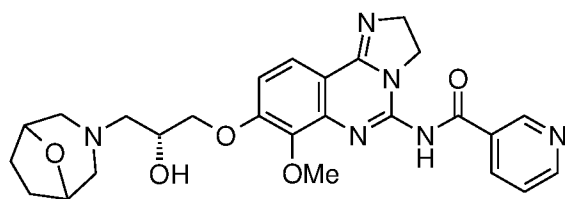
Приклад 13: N-[8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-метилпіридин-3-карбоксамід



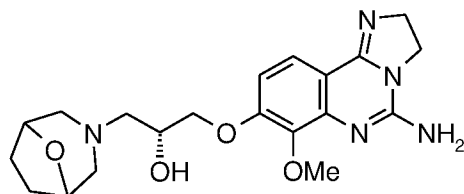
Одержаний з використанням Проміжної сполуки G замість Проміжної сполуки F на стадії 1 і 2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (50.0 мг, 58%): ТШХ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + 1% NH₄OH в MeOH) R_f 0.45; ВЕРХ, час утримання 0.81 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 3.00 (s, 3H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.48 (br d, J=12.1 Гц, 2H), 3.64-3.83 (m, 2H), 3.89-4.02 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.18-4.28 (m, 4H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=6.2, 7.5 Гц, 1H), 8.05 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.91 (d, J=5.5 Гц, 1H), 9.06 (br d, J=8.3 Гц, 1H); мас-спектр m/z 495 ((M+1)⁺, 5.5%).

Приклад 5

Одержання N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іламіну



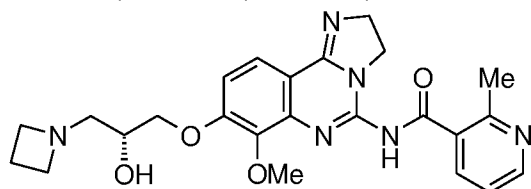
Розчин 7-метокси-8-((2R)-оксиран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (Проміжна сполука F, 0.195 г, 0.68 ммоль) і гідрохлориду 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану (0.506 г, 3.38 ммоль, 10 екв.) в ДМФА (4.5 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 45 хв. при 140 °С. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли розчином 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (25 мл), промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (25 мл), сушили (безв. сульфатом натрію) і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали з використанням РХСТ з одержанням N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іламіну (0.74 г, 16%): ВЕРХ, час утримання 0.70 хв.; мас-спектр m/z 402 ((M+1)⁺, 7%).

Стадія 2: Одержання N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

Суміш N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іламіну (70.0 мг, 0.17 ммоль) і нікотинової кислоти (26.0 мг, 0.22 ммоль, 1.3 екв.) в ДМФА (2.5 мл) обробляли РувОР (11.3 мг, 0.22 ммоль, 1.3 екв.) і, далі, N,N-діізопропілетиламіном (0.12 мл, 0.70 ммоль, 4.0 екв.), що поступово приводило до прозорого розчину. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між водою (10 мл) і розчином 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (10 мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили (безв. сульфатом натрію) і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали з використанням РХСТ з одержанням частково чистої речовини (36.6 мг), яку додатково очищали з використанням препаративною ВЕРХ з одержанням N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду (10.0 мг, 11%): ВЕРХ, час утримання 0.98 хв.; ¹H ЯМР (DMSO-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ || 1.85-2.00 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 3.24 (прибл. t, J=11.5 Гц, 2H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.44 (d, J=11.9 Гц, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 4H), 4.41 (br s, 1H), 4.49 (br прибл. t, J=8.1 Гц, 2H), 4.57 (t, J=9.7 Гц, 2H), 7.49 (d, J=9.4 Гц, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 8.04 (d, J=11.1 Гц, 1H), 8.98-9.04 (m, 2H), 9.52 (d, J=1.8 Гц, 1H); мас-спектр m/z 507 ((M+1)⁺, 3%).

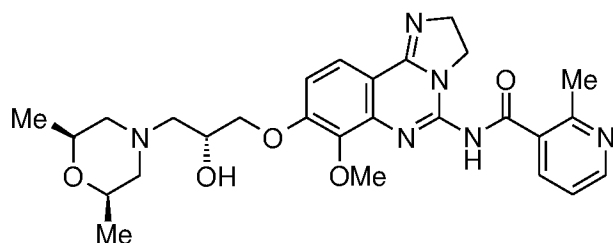
Наступні приклади одержували способом, що аналогічний Прикладу 5:

Приклад 16: N-(8-((2R)-3-(Азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід



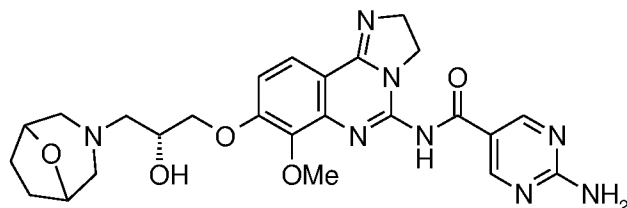
Одержаний з використанням азиридину замість гідрохлориду 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану на стадії 1, і з використанням 2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (78.0 мг, 41%): ¹H ЯМР (DMSO-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ || 2.99 (s, 3H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.06-4.18 (m, 6H), 4.18-4.27 (m, 4H), 4.45-4.55 (m, 2H), 7.49 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=5.8, 7.5 Гц, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.91 (dd, J=1.5, 5.7 Гц, 1H), 9.07 (br d, J=7.5 Гц, 1H); мас-спектр m/z 465 ((M+1)⁺, 3.6%).

Приклад 17: N-[8-((2R)-3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід



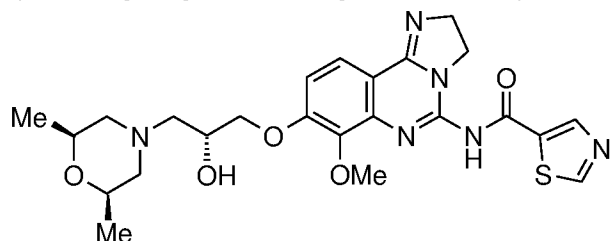
Одержаний з використанням цис-2,6-диметилморфоліну замість гідрохлориду 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану на стадії 1, і з використанням 2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.67 г, 51%): ВЕРХ, час утримання 1.00 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 1.10 (d, J=5.8 Гц, 3H), 1.13 (d, J=5.8 Гц, 3H), 2.66-2.83 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.20-3.34 (m, 2H), 3.49 (прибл. br t, J=12.0, 2H), 3.81-3.98 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.18-4.29 (m, 4H), 4.41-4.55 (m, 3H), 7.50 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.94 (dd, J=5.7, 7.5 Гц, 1H), 8.05 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.91 (dd, J=1.5, 7.2 Гц, 1H), 9.04 (br d, J=6.6 Гц, 1H); мас-спектр m/z 521 ((M-1) $^-$, 18%), 523 ((M+1) $^+$, 3.8%).

Приклад 28: Дигідрохлорид 2-аміно-N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксаміду



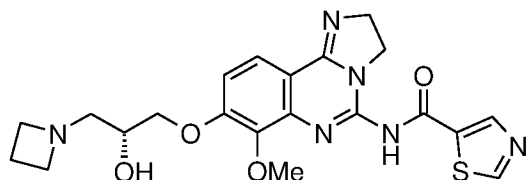
Одержаний з використанням 2-аміно-5-піримідинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2. Зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді її біс-НСІ солі (48.9 мг, 25%): ВЕРХ, час утримання 0.86 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 1.85-2.00 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 1H), 3.17-3.48 (m, 5H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.12-4.28 (m, 4H), 4.35-4.43 (m, 1H), 4.43-5.4 (m, 3H), 7.42 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.98 (d, J=9.0 Гц, 1H), 9.00 (s, 2H); мас-спектр m/z 524 ((M+1) $^+$, 0.2%).

Приклад 34: N-[8-((2R)-3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропіл)окси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



Одержаний з використанням цис-2,6-диметилморфоліну замість гідрохлориду 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану на стадії 1, і з використанням 1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (82.0 мг, 69%): ВЕРХ, час утримання 1.01 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 1.10 (d, J=6.0 Гц, 3H), 1.13 (d, J=6.0 Гц, 3H), 2.66-2.82 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.49 (прибл. br t, J=12.0, 2H), 3.79-3.97 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.16-4.27 (m, 4H), 4.41-4.50 (m, 3H), 7.46 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); мас-спектр m/z 513 ((M-1) $^-$, 0.4%), 515 ((M+1) $^+$, 0.9%).

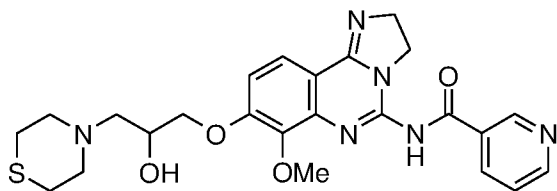
Приклад 35: N-(8-((2R)-3-(Азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



Одержаний з використанням азетидину замість гідрохлориду 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану на стадії 1, і з використанням 1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (5.0 мг, 2.4%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 2.72-2.87 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.05-4.25 (m, 6H), 4.40-4.50 (m, 3H), 7.44 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.00 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); мас-спектр m/z 457 ((M+1) $^+$, 1.0%).

Приклад 6

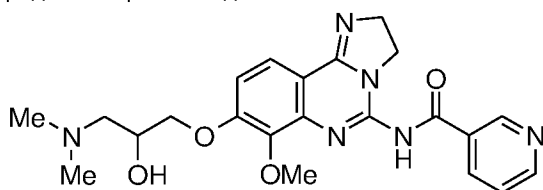
Одержання N-[8-[2-гідрокси-3-(тіоморфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду



Суміш N-[7-метокси-8-(оксиран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід (Проміжна сполука I, 7.6 мл 0.120 М розчину в ДМФА, 0.92 ммоль) і тіоморфоліну (0.46 мл, 4.60 ммоль, 5.0 екв.) нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 30 хв. при 140 °С. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли в розчині 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (50 мл). Розчин, який одержували промивали насиченим розчином NaHCO₃ (25 мл), сушили (безв. Na₂SO₄), і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали з використанням РХСТ з одержанням забрудненого продукту (128 мг), який додатково очищали з використанням препаративної ВЕРХ з одержанням N-{8-[2-гідрокси-3-(тіоморфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піридин-3-карбоксаміду (34.0 мг, 7%): ВЕРХ, час утримання 0.61 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 2.75-3.05 (m, 3H), 3.05-3.44 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 4H), 4.43 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 7.47 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=5.3, 7.8, 1H), 8.02 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.72 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 8.89 (dd, J=1.5, 5.1 Гц, 1H), 9.43 (br s, 1H); мас-спектр m/z 507 ((M-1)⁻, 100%), 509 ((M+1)⁺, 24%).

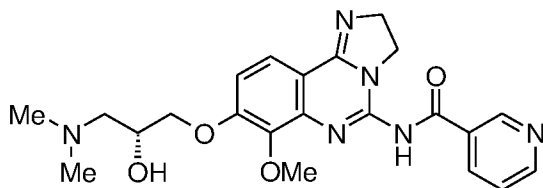
Наступні приклади одержували способом, що аналогічний Прикладу 6:

Приклад 10: N-{8-[3-(диметиламіно)-2-гідроксипропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піридин-3-карбоксамід



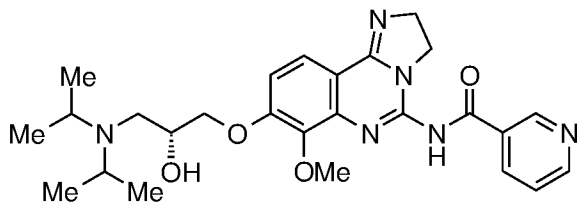
Одержаний з використанням диметиламіну замість тіоморфоліну на стадії 1 (0.14 г, 68%): ВЕРХ, час утримання 0.52 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 2.82 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.18-3.30 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.20-4.28 (m, 4H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=5.1, 7.8 Гц, 1H), 8.03 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.71 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 8.88 (dd, J=1.5, 5.1 Гц, 1H), 9.44 (d, J=1.5 Гц, 1H); мас-спектр m/z 439 ((M+1)⁺, 4.6%).

Приклад 11: N-(8-[(2R)-3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід



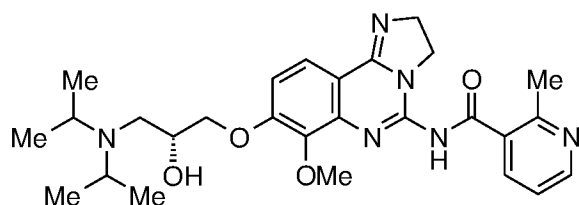
Одержаний з використанням диметиламіну замість тіоморфоліну і Проміжної сполуки J замість Проміжної сполуки I на стадії 1 (0.14 г, 68%): ВЕРХ, час утримання 0.91 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 2.82 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.17-3.30 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.19-4.29 (m, 4H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.93 (dd, J=5.1, 7.8 Гц, 1H), 8.04 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.90 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.97 (br d, J=5.1 Гц, 1H), 9.49 (br s, 1H); мас-спектр m/z 439 ((M+1)⁺, 2.5%).

Приклад 12: N-(8-[(2R)-3-(дипропан-2-іламіно)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід



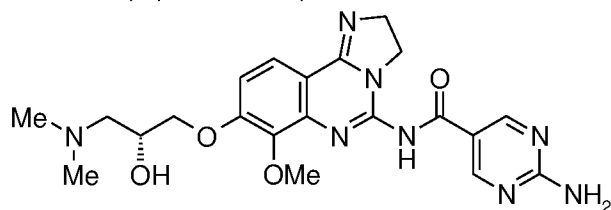
Одержаний з використанням діізопропіламіну замість тіоморфоліну і Проміжної сполуки J замість Проміжної сполуки I на стадії 1 (22.0 мг, 16%): ВЕРХ, час утримання 1.29 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.22-1.34 (m, 12H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.35 (br d, J=14.3 Гц, 1H), 3.63-3.78 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 5H), 4.52-4.61 (m, 2H), 7.49 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.93 (dd, J=5.7, 8.1 Гц, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.90 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.97 (dd, J=1.5, 5.3 Гц, 1H), 9.49 (d, J=1.5 Гц, 1H); мас-спектр m/z 495 ((M+1)⁺, 11%).

Приклад 20: N-(8-[(2R)-3-(дипропан-2-іламіно)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід



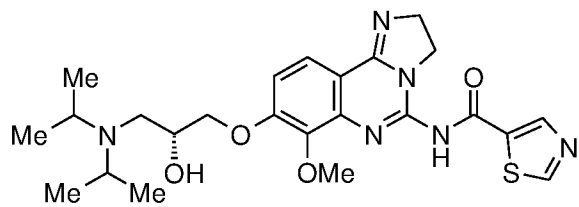
Одержаний з використанням діізопропіламіну замість тіоморфоліну і Проміжної сполуки J замість Проміжної сполуки I на стадії 1, і з використанням 2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.66 г, 70%): ВЕРХ, час утримання 1.33 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 1.23-1.33 (m, 12H), 3.00 (s, 3H), 3.16 (dd, $J=10.1$, 14.1 Гц, 1H), 3.34 (dm, $J=14.1$, 1H), 3.70 (септ., $J=6.8$ Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 5H), 4.47-4.54 (m, 2H), 7.50 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.99 (dd, $J=5.8$, 7.8 Гц, 1H), 8.06 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.93 (dd, $J=1.5$, 5.8 Гц, 1H), 9.11 (br d, $J=7.1$ Гц, 1H); мас-спектр m/z 509 ($(M+1)^+$, 2.7%).

Приклад 29: 2-Аміно-N-(8-((2R)-3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід



Одержаний з використанням диметиламіну замість тіоморфоліну і Проміжної сполуки J замість Проміжної сполуки I на стадії 1, і з використанням 2-аміно-5-піримідинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (65.0 мг, 39%): ВЕРХ, час утримання 0.79 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 1.23-1.33 (m, 12H), 2.85 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.15-4.25 (m, 4H), 4.29-4.38 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 2H), 7.42 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 9.02 (s, 2H); мас-спектр m/z 455 ($(M+1)^+$, 3.7%).

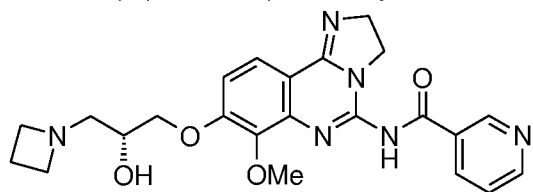
Приклад 41: N-(8-((2R)-3-(дипропан-2-іламіно)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



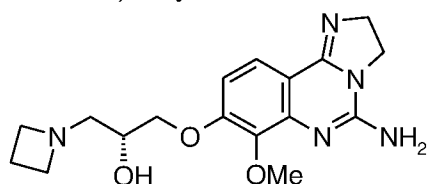
Одержаний з використанням діізопропіламіну замість тіоморфоліну і Проміжної сполуки J замість Проміжної сполуки I на стадії 1, і з використанням 1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.48 г, 55%): ВЕРХ, час утримання 1.03 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 1.23-1.33 (m, 12H), 3.16 (dd, $J=9.9$, 14.4 Гц, 1H), 3.34 (dm, $J=14.2$, 1H), 3.70 (септ., $J=6.6$ Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.18-4.25 (m, 3H), 4.27-4.29 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 2H), 7.50 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); мас-спектр m/z 501 ($(M+1)^+$, 2.3%).

Приклад 7

Одержання N-(8-((2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання N-(8-((2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)аміну



Розчин 7-метокси-8-((2R)-оксиран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-аміну (Проміжна сполука F, 0.35 г, 1.21 ммоль) і азетидину (0.82 мл, 12.1 ммоль, 10 екв.) в ДМФА (10 мл) нагрівали в

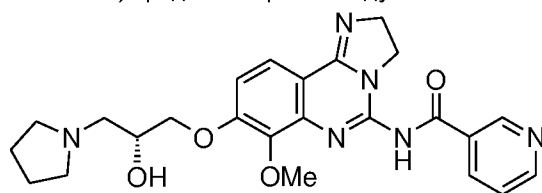
мікрохвильовому реакторі протягом 45 хв. при 140 °С. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску і очищали з використанням РХСТ з одержанням N-(8-(((2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)аміну (0.48 г, 115%): ВЕРХ, час утримання 0.67 хв.; мас-спектр m/z 346 ((M+1)⁺, 100%).

Стадія 2: Одержання N-(8-(((2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

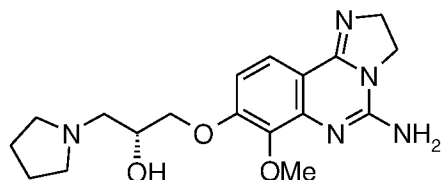
До зависі N-(8-(((2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)аміну (0.128 г, 0.37 ммоль) і ніотинової кислоти (0.057 г, 0.46 ммоль, 1.3 екв.) в ДМФА (4 мл) додавали РуВОР (241 мг, 0.46 ммоль, 1.3 екв.) і, далі, діізопропілетиламін (0.25 мл, 1.48 ммоль, 4.0 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі. Через декілька годин суміш ставала прозорим розчином. Розчин, який одержували перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між водою (25 мл) і розчином 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (25 мл). Одержану органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили (безв. сульфатом натрію) і концентрували при зниженому тиску. Одержану речовину очищали з використанням РХСТ з одержанням частково чистої речовини (82 мг), яку додатково очищали з використанням препаративною ВЕРХ і потім розтирали з етиловим ефіром з одержанням N-(8-(((2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду (0.050 г, 28%): ВЕРХ, час утримання 0.91 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 2.18-2.28 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 3.24 (dd, J=9.8, 12.8 Гц, 1H), 3.38 (dd, J=2.5, 12.6 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.06-4.18 (m, 5H), 4.21 (прибл. t, J=4.9 Гц, 2H), 4.23-4.29 (m, 2H), 4.52-4.60 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=5.3, 7.6 Гц, 1H), 8.30 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.85 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.95 (dd, J=1.5, 6.8 Гц, 1H), 9.48 (d, J=1.5 Гц, 1H); мас-спектр m/z 451((M+1)⁺, 0.2%).

Приклад 8

Одержання N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)аміну



Розчин 7-метоксі-8-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-аміну (Проміжна сполука F, 1.00 г, 3.47 ммоль) і піролідину (2.87 мл, 34.7 ммоль, 10 екв.) в ДМФА (18 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 45 хв. при 140 °С. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок (2.5 г) очищали з використанням РХСТ з одержанням N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)аміну (0.97 г, 78%): ВЕРХ, час утримання 0.71 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.82-1.92 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 3H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.06-4.16 (m, 4H), 4.23 (br sextet, J=4.3 Гц, 1H), 4.28-4.34 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.81 (d, J=9.1 Гц, 1H); мас-спектр m/z 360 ((M+1)⁺, 100%).

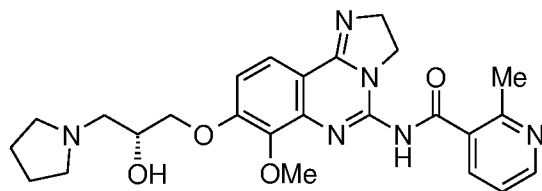
Стадія 2: Одержання N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

До зависі N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)аміну (0.250 г, 0.70 ммоль) і ніотинової кислоти (0.107 г, 0.87 ммоль, 1.3 екв.) в ДМФА (10 мл) додавали РуВОР (0.452 г, 0.87 ммоль, 1.3 екв.) і, далі, діізопропілетиламін (0.48 мл, 2.78 ммоль, 4.0 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі. Через декілька годин суміш ставала прозорим розчином. Розчин, який одержували перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між водою (25 мл) і розчином 4:1 CH₂Cl₂ / ізопропанол (50 мл). Одержану органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили (безв. сульфатом натрію) і концентрували при зниженому тиску. Одержану речовину (0.588 г) очищали з використанням РХСТ з одержанням N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду (0.16 г, 50%): ВЕРХ, час утримання 1.00 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.83-1.93 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 3.04-3.15 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.20-4.32 (m, 5H), 4.53-4.60 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.1 Гц), 7.88 (dd, J=5.6, 8.1 Гц, 1H), 8.03 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.84, (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.94 (dd, J=1.5, 5.3 Гц, 1H), 9.47 (d, J=1.5 Гц, 1H); мас-спектр m/z 465 ((M+1)⁺, 17%).

Наступні приклади одержували способом, що аналогічний Прикладу 8:

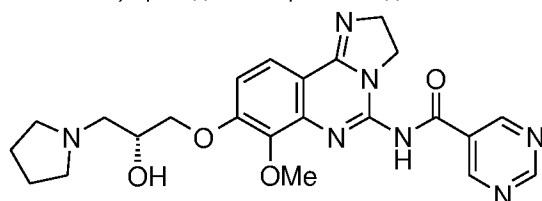
Приклад 18: N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

c]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід



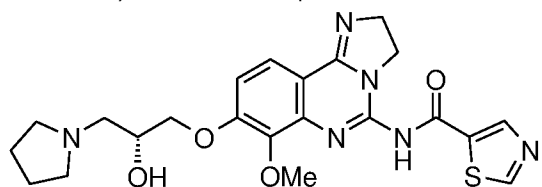
Одержаний з використанням 2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.13 г, 40%); ВЕРХ, час утримання 1.01 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.84-1.93 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.19-4.33 (m, 5H), 4.46-4.54 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.95 (прибл. t, J=6.5 Гц, 1H), 8.04 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.91 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 9.06 (br s, 1H); мас-спектр m/z 479 ((M+1)⁺, 2.3%).

Приклад 24: N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід



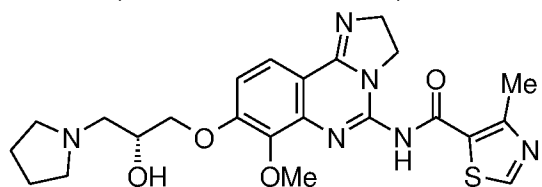
Одержаний з використанням 5-піримідинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (77.4 мг, 54%); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.83-1.92 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.19-4.33 (m, 5H), 4.54-4.60 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.4 Гц, 1H), 8.03 (d, J=9.4 Гц, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.47 (s, 2H); мас-спектр m/z 464 ((M-1)⁻, 100%), 466 ((M+1)⁺, 7.2%).

Приклад 36: N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



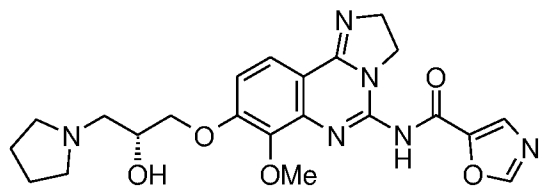
Одержаний з використанням 1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.11 г, 81%); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.84-1.91 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.18-4.25 (m, 4H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 2H), 7.45 (d, J=9.4 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.31 (s, 2H); мас-спектр m/z 469 ((M-1)⁻, 4.9%), 471 ((M+1)⁺, 1.8%).

Приклад 38: N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід



Одержаний з використанням 4-метил-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.078 г, 55%); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.85-1.94 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.19-4.27 (m, 4H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 7.46 (d, J=9.3 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Гц, 1H), 9.15 (s, 2H); мас-спектр m/z 483 ((M-1)⁻, 22%), 485 ((M+1)⁺, 0.9%).

Приклад 40: N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-оксазол-5-карбоксамід

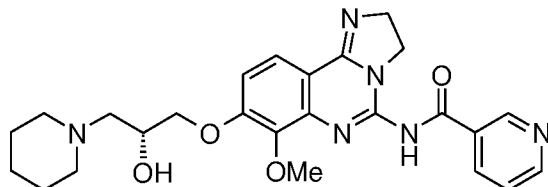


Одержаний з використанням 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.047 г, 37%); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.82-2.05 (m, 4H), 3.04-3.15 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H),

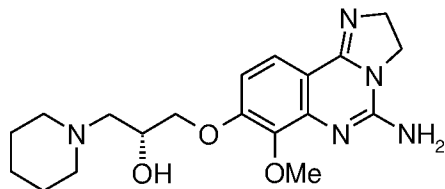
3.52-3.63 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.16-4.32 (m, 5H), 4.39-4.49 (m, 2H), 7.45 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.00 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); мас-спектр m/z 454 ((M-1)⁻, 0.07%), 456 ((M+1)⁺, 3.2%).

Приклад 9

Одержання N-(8-(((2R)-2-Гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)аміну



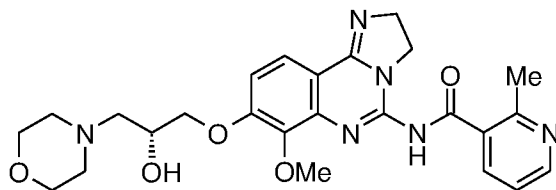
До зависі біс(трифторацетату) 5-аміно-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-8-олу (Проміжна сполука Е, 3.00 г, 6.52 ммоль) в ДМФА (72 мл) додавали карбонат цезію (10.62 г, 32.6 ммоль, 10.0 екв.) і одержувану завись перемішували при кімнатній температурі протягом 1.5 год з наступним додаванням (R)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука F, стадія 1, 45 мл, 0.29 М в ДМФА, 13.0 ммоль, 2.0 екв.). Цю суміш перемішували при 60 °С протягом 12 год і концентрували при зниженому тиску до об'єму приблизно 50 мл і розділяли на три порції. Кожну порцію обробляли 2.15 мл піперидину (в сумі 6.45 мл, 65.2 ммоль, 10 екв.) і нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 45 хв. при 140 °С. Об'єднані одержані суміші концентрували при зниженому тиску. Одержувані тверді речовини (1.93 г) очищали за допомогою РХСТ з одержанням N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)аміну (1.93 г, 79%): ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.30-1.43 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 2.88-3.04 (m, 2H), 3.11-3.32 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.09-4.17 (m, 4H), 4.28-4.38 (m, 3H), 7.24 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.1 Гц, 1H).

Стадія 2: Одержання N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду

До зависі N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)аміну (0.125 г, 0.34 ммоль) і нікотинової кислоти (0.052 г, 0.42 ммоль, 1.3 екв.) в ДМФА 3.6 мл) додавали РувОР (0.218 г, 0.42 ммоль, 1.3 екв.) і, далі, діізопропілетиламін (0.23 мл, 1.34 ммоль, 4.0 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі. Через декілька годин суміш ставала прозорим розчином. Одержувані тверді речовини вилучали шляхом фільтрування, промивали послідовно ДМФА, водою, потім MeOH, і сушили при 50 °С при зниженому тиску з одержанням N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксаміду (0.11 г, 66%): ВЕРХ, час утримання 1.00 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 1.30-1.44 m, 1H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 3H), 2.89-3.56 (m, 2H), 3.18(dd, J=10.1, 13.1 Гц, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 4H), 4.38-4.49 (m, 1H), 4.53-4.60 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.85 (dd, J=5.3, 7.9 Гц, 1H), 8.04 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.82 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 8.93 (dd, J=1.5, 5.3 Гц, 1H), 9.47 (d, J=1.5 Гц, 1H); мас-спектр m/z 479 ((M+1)⁺, 0.4%).

Наступні приклади одержували способом, що аналогічний Прикладу 9:

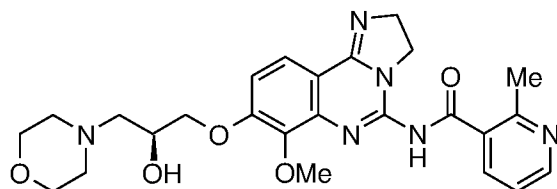
Приклад 14: N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід



Одержаний з використанням морфоліну замість піперидину на стадії 1, і 2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (12.1 г, 39%): ВЕРХ, час утримання 0.91 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 2.99 (s, 3H), 3.09-3.40 (m, 4H), 3.48 (br d, J=12.1 Гц, 2H), 3.63-3.83 (m, 2H), 3.89-4.01 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.18-4.29 (m, 4H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=6.2, 7.5 Гц, 1H), 8.05 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.91 (d, J=5.5 Гц, 1H), 9.06 (br d, J=8.3 Гц, 1H); мас-спектр m/z 493 ((M-1)⁻, 100%), 495 ((M+1)⁺, 4.6%).

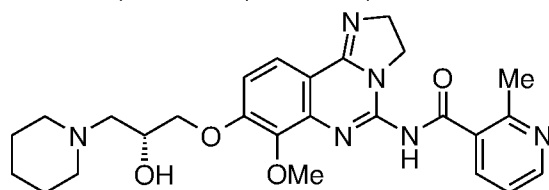
Приклад 15: N-(8-(((2S)-2-Гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-

c]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід



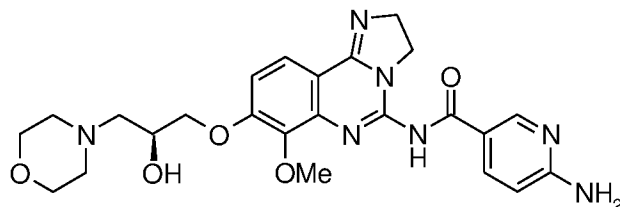
Одержаний з використанням (S)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука Н, стадія 1) замість (R)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука F, стадія 1), і морфоліну замість піперидину на стадії 1, і 2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.059 г, 56%): ТШХ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + 1% NH₄OH в MeOH) R_f 0.44; ВЕРХ, час утримання 0.81 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 12.99 (s, 3H), 3.09-3.40 (m, 4H), 3.48 (br d, J=12.1 Гц, 2H), 3.63-3.83 (m, 2H), 3.89-4.01 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.18-4.29 (m, 4H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=6.2, 7.5 Гц, 1H), 8.05 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.91 (d, J=5.5 Гц, 1H), 9.06 (br d, J=8.3 Гц, 1H); мас-спектр m/z 495 ((M+1)⁺, 2.3%).

Приклад 19: N-(8-((2R)-2-Гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід



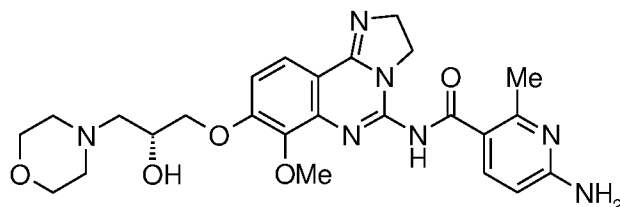
Одержаний з використанням 2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.059 г, 56%): ТШХ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + 1% NH₄OH в MeOH) R_f 0.45; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 13.2-1.44 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.17 (dd, J=10.1, 13.1 Гц, 1H), 3.28 (dd, J=2.5, 13.1 Гц, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.20-4.28 (m, 4H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=6.1, 7.3 Гц, 1H), 8.05, (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.91 (dd, J=1.5, 5.8 Гц, 1H), 9.06, br s, 1H; мас-спектр m/z 493 ((M+1)⁺, 4.0%).

Приклад 22: 6-Аміно-N-(8-((2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід



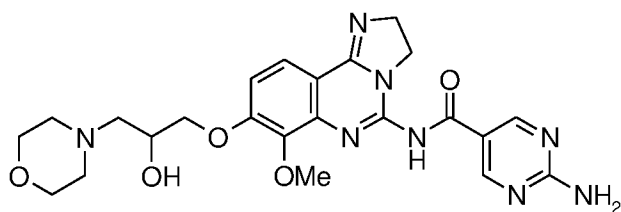
Одержаний з використанням (S)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука Н, стадія 1) замість (R)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука F, стадія 1) на стадії 1, і 6-аміно-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (37.0 мг, 35%): ВЕРХ, час утримання 0.82 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 13.13-3.40 (m, 4H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.64-3.83 (m, 2H), 3.89-3.98 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.18-4.28 (m, 4H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.45-4.54 (m, 2H), 7.03 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.46 (d, J=9.4 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.45 (dd, J=2.1, 9.2 Гц, 1H), 8.75 (d, J=1.7 Гц, 1H); мас-спектр m/z 495 ((M+1)⁺, 8.7%).

Приклад 23: 6-Аміно-N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід



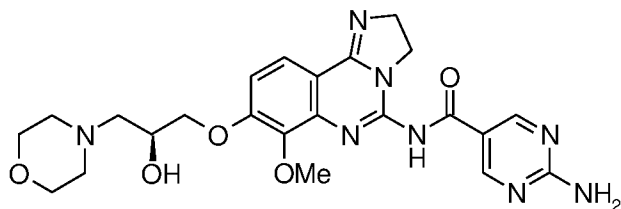
Одержаний з використанням морфоліну замість піперидину на стадії 1, і 6-аміно-2-метил-3-піридинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (60.0 мг, 69%): ВЕРХ, час утримання 0.83 хв.; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ + 1 крапля ТФО-d) δ 12.81 (s, 3H), 3.11-3.39 (m, 4H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.63-3.82 (m, 2H), 3.89-3.98 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.16-4.27 (m, 4H), 4.38-4.50 (m, 3H), 6.86 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.46 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J=9.4 Гц, 1H); мас-спектр m/z 510 ((M+1)⁺, 4.4%).

Приклад 25: 2-Аміно-N-(8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід



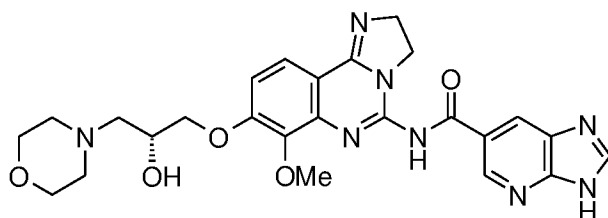
Одержаний з використанням морфоліну замість піперидину і рацемічного гліцидилметансульфонату замість (R)-гліцидилметансульфонату на стадії 1, і 2-аміно-5-піримідинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (40.0 мг, 46%): ВЕРХ, час утримання 0.81 хв.; ^1H ЯМР (DMSO-d_6 + 1 крапля ТФО-d) δ 3.15-3.39 (m, 4H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.63-3.83 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.15-4.26 (m, 4H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.45-4.54 (m, 2H), 7.44 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 8.99 (s, 2H); І мас-спектр m/z 497 ($(\text{M}+1)^+$, 11%).

Приклад 26: 2-Аміно-N-(8-[[[(2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід



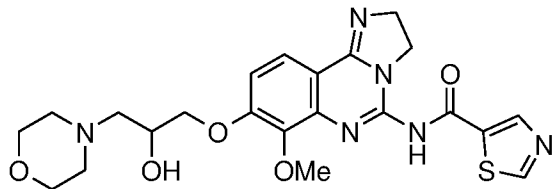
Одержаний з використанням (S)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука Н, стадія 1) замість (R)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука F, стадія 1), і морфоліну замість піперидину на стадії 1, і 2-аміно-5-піримідинкарбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (75.0 мг, 71%): ВЕРХ, час утримання 0.81 хв.; ^1H ЯМР (DMSO-d_6 + 1 крапля ТФО-d) δ 3.14-3.38 (m, 4H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.69 (прибл. t, $J=12.0$ Гц, 1H), 3.77 (прибл. t, $J=12.1$ Гц, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.16-4.25 (m, 4H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 2H), 7.43 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.97 (s, 2H); І мас-спектр m/z 497 ($(\text{M}+1)^+$, 8.8%).

Приклад 30: N-(8-[[[(2R)-2-Гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбоксамід



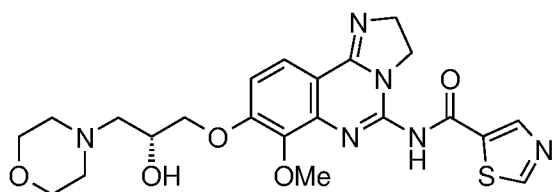
Одержаний з використанням морфоліну замість піперидину на стадії 1, і 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.18 г, 60%): ВЕРХ, час утримання 0.75 хв.; ^1H ЯМР (DMSO-d_6 + 1 крапля ТФО-d) δ 3.15-3.39 (m, 4H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.91-4.02 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.21-4.28 (m, 4H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 2H), 6.86 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.89 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.38 (s, 1H); І мас-спектр m/z 521 ($(\text{M}+1)^+$, 2.7%).

Приклад 31: N-[8-[2-Гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід



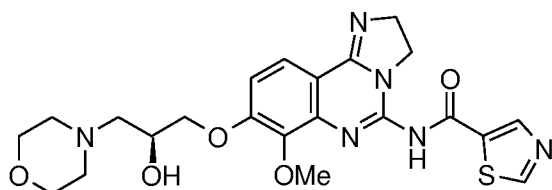
Одержаний з використанням морфоліну замість піперидину і рацемічного гліцидилметансульфонату замість (R)-гліцидилметансульфонату на стадії 1, і 1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (23.0 мг, 27%): ТШХ (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + 1% NH_4OH в MeOH) R_f 0.48; ВЕРХ, час утримання 0.78 хв.; ^1H ЯМР (DMSO-d_6 + 1 крапля ТФО-d) δ 3.17-3.42 (m, 4H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.74 (прибл. t, $J=11.8$ Гц, 1H), 3.82 (прибл. t, $J=11.6$ Гц, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.23-4.31 (m, 4H), 4.43-4.53 (m, 3H), 7.50 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); І мас-спектр m/z 487 ($(\text{M}+1)^+$, 6.6%).

Приклад 32: N-(8-[[[(2R)-2-Гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



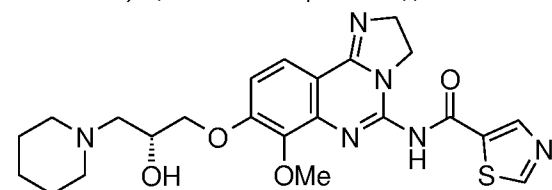
Одержаний з використанням морфоліну замість піперидину на стадії 1, і 1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.18 г, 60%): ВЕРХ, час утримання 0.88 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 3.17-3.42 (m, 4H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.74 (прибл. t, J=11.8 Гц, 1H), 3.82 (прибл. t, J=11.6 Гц, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.23-4.31 (m, 4H), 4.43-4.53 (m, 3H), 7.50 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.05 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); мас-спектр m/z 487 ((M+1) $^+$, 6.8%).

Приклад 33: N-(8-((2S)-2-Гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



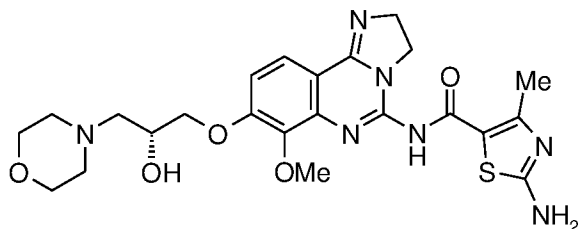
Одержаний з використанням (S)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука Н, стадія 1) замість (R)-гліцидилметансульфонату (Проміжна сполука F, стадія 1), і морфоліну замість піперидину на стадії 1, і 1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (42.0 мг, 41%): ТШХ (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + 1% NH_4OH в MeOH) R_f 0.43; ВЕРХ, час утримання 0.81 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 3.11-3.0 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.69 (прибл. t, J=11.8 Гц, 1H), 3.78 (прибл. t, J=11.6 Гц, 1H), 3.88-4.00 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.16-4.27 (m, 4H), 4.37-4.51 (m, 3H), 7.45 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.01 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); мас-спектр m/z 487 ((M+1) $^+$, 4.6%).

Приклад 37: N-(8-((2R)-2-Гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід



Одержаний з використанням 1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.18 г, 60%): ВЕРХ, час утримання 1.10 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 1.30-1.45 (m, 1H), 1.60-1.86 (m, 5H), 2.87-3.06 (m, 2H), 3.12-3.31 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.16-4.27 (m, 4H), 4.35-4.50 (m, 3H), 7.45 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.00 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); мас-спектр m/z 485 ((M+1) $^+$, 4.1%).

Приклад 39: 2-Аміно-N-(8-((2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід



Одержаний з використанням морфоліну замість піперидину на стадії 1, і 2-аміно-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти замість нікотинової кислоти на стадії 2 (0.18 г, 60%): ВЕРХ, час утримання 0.83 хв.; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + 1 крапля ТФО- d) δ 2.57 (s, 3H), 3.11-3.38 (m, 4H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.69 (прибл. t, J=11.9 Гц, 1H), 3.77 (прибл. t, J=11.5 Гц, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.16-4.26 (m, 4H), 4.32-4.44 (m, 3H), 7.44 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H); мас-спектр m/z 516 ((M+1) $^+$, 3.0%).

Більше того, сполуки формули (I) даного винаходу можуть бути перетворені на будь-яку сіль, як описано в даній заявці, за допомогою будь-якого способу, який відомий спеціалісту в даній галузі техніки. Подібним чином, будь-яка сіль сполуки формули (I) даного винаходу може бути перетворена на вільну сполуку, за допомогою будь-якого способу, який відомий спеціалісту в даній галузі техніки.

Фармацевтичні композиції сполук винаходу

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук існуючого винаходу. Ці композиції можуть бути використані для досягнення бажаного фармакологічного

ефекту шляхом введення пацієнтові, що має потребу в цьому. Пацієнт, для цілей цього винаходу, є ссавцем, включаючи людину, що має потребу в лікуванні специфічного стану або хвороби. Тому, існуючий винахід включає фармацевтичні композиції, які складаються з фармацевтично прийнятного носія та фармацевтично ефективної кількості сполуки або її солі існуючого винаходу. Фармацевтично прийнятний носій - переважно носій, що відносно нетоксичний та нешкідливий для пацієнта при концентраціях, сумісних з ефективною активністю активного компонента таким чином, щоб будь-які побічні ефекти, приписувані носію, не спотворювали сприятливі впливи активного компонента. Фармацевтично ефективна кількість сполуки переважно являє собою ту кількість, що приведе до результату або робить вплив на специфічний стан, що піддається лікуванню. Сполуки існуючого винаходу можна вводити з фармацевтично прийнятними носіями, відомими в даній галузі, використовуючи будь-які ефективні звичайні форми дозування, включаючи препарати з негайним, уповільненим та відстроченим вивільненням, перорально, парентерально, місцево, назально, офтальмічно, оптично, сублінгвально, ректально, вагінально й т. п..

Для перорального введення сполуки можуть бути сформульовані у тверді або рідкі препарати, такі як капсули, пігулки, таблетки, ледяники, пастилки, порошки, розчини, суспензії або емульсії, і можуть бути підготовлені відповідно до методів, відомих у даній галузі для одержання фармацевтичних композицій. Тверді дозовані форми можуть являти собою капсулу, що може бути стандартного желатинового типу із твердою або м'якою оболонкою, що містить, наприклад, сурфактанти, лібриканти та інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію та кукурудзяний крохмаль.

В іншому варіанті здійснення сполуки цього винаходу можуть бути таблетовані зі звичайними таблетковими основами, такими як лактоза, сахароза та кукурудзяний крохмаль у комбінації з сполучними речовинами, такими як акація, кукурудзяний крохмаль або желатин, дезінтегруючими засобами, призначеними для того, щоб сприяти розпаду та розчиненню таблетки після введення, такими як картопляний крохмаль, альгінова кислота, кукурудзяний крохмаль і гуарова смола, трагакантова камедь, акація, лібрикантами, призначеними для поліпшення текучості при гранулюванні таблеток і для запобігання прилипання таблеткового матеріалу на поверхню таблеткового пресу та пуансонів, наприклад, тальк, стеаринова кислота або магнію, кальцію або цинку стеарат, барвниками, забарвлюючими засобами та ароматизуючими засобами, такими як м'ята, масло гаультерії або ароматизатор «вишня», призначеними для підвищення естетичних якостей таблеток та, щоб зробити їх більш прийнятними для пацієнта. Підходящі допоміжні речовини для використання в пероральних рідких дозованих формах включають дикальцію фосфат і розріджувачі, такі як вода та спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт та поліетиленспирти, або з додаванням фармацевтично прийнятного сурфактанта, суспендуючого засобу або емульгуючого засобу або без них. Різні інші матеріали можуть бути присутніми як оболонки або для модифікації іншим способом фізичної форми одиниці дозування. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром або і тим, і іншим.

Диспергуємі порошки та гранули підходять для підготовки водної суспензії. Вони забезпечують активний компонент у суміші з диспергуючим або змочувальним засобом, суспендуючим засобом та одним або декількома консервантами. Підходящі диспергуючі або змочувальні засоби та суспендуючі засоби ілюструються вже згаданими вище. Можуть також бути присутніми додаткові допоміжні речовини, наприклад, підсолоджуючі, ароматизуючі та забарвлюючі засоби, описані вище.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть також бути у вигляді емульсій масла у воді. Масляна фаза може являти собою рослинне масло, таке як рідкий парафін або суміш рослинних масел. Підходящі емульгуючі засоби можуть являти собою (1) природні смоли, такі як смола акації та трагакантова камедь, (2) природні фосфатиди, такі як соєві боби та лецитин, (3) складні ефіри або часткові складні ефіри одержані з жирних кислот і гекситол ангідридів, наприклад, сорбітан моноолеат, (4) продукти конденсації зазначених часткових складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксиетиленсорбітан моноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджуючі та ароматизуючі засоби.

Масляні суспензії можуть бути сформульовані шляхом суспендування активного компонента в рослинному маслі, такому як, наприклад, арахісове масло, маслинове масло, сезамове масло або кокосове масло, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити згущувач, такий як, наприклад, віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії можуть також містити один або декілька консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксибензоат; один або декілька забарвлюючих засобів; один або декілька ароматичних засобів; та один або декілька підсолоджуючих засобів, таких як сахароза або сахарин.

Сиропи та еліксири можуть бути сформульовані за допомогою підсолоджуючих засобів, таких як, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахароза. Такі формулювання можуть також містити заспокоїливий засіб, та консервант, такий як метил- і пропілпарабени та ароматизуючі та забарвлюючі засоби.

Сполуки цього винаходу можна також вводити парентерально, тобто, підшкірно, внутрішньовенно, інтраокулярно, інтрасиновіально, внутрішньом'язово або інтраперітонеально, у вигляді ін'єкційних дозувань сполуки в переважно фізіологічно прийнятному розріджувачі з фармацевтичним носієм, що може являти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, фізіологічний розчин, водні розчини декстрози та родинних цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропіловий спирт або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, гліцеринкеталі, такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, етери, такі як полі(етиленгліколь) 400, масло, жирна кислота, складний ефір жирної кислоти або гліцерид жирної кислоти, або ацетильований гліцерид жирної кислоти з додаванням фармацевтично прийнятного сурфактанта, такого як мило або детергент, суспендуючого засобу, такого як пектин, карбомери,

метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза, або емульгуючий засіб та інші фармацевтичні ад'юванти або без них.

Приклади масел, які можуть використовуватися в парентеральних формулюваннях цього винаходу, включають масла з нафти, тваринного, рослинного або синтетичного походження, наприклад, арахісове масло, соєве масло, сезамове масло, бавовняне масло, кукурудзяне масло, маслинове масло, вазелін і мінеральне масло. Підходящі жирні кислоти включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту та міристинову кислоту. Підходящі складні ефіри жирної кислоти включають, наприклад, етилолеат та ізопропілміристат. Підходящі мила включають солі жирної кислоти та лужного металу, амонію та триетаноламіну та підходящі детергенти включають катіоноактивні детергенти, наприклад, диметилдіалкіламонію галіди, алкілпіридинію галіди, і алкіламінацетати; аніонні детергенти, наприклад, алкіл-, арил- і олефінсульфонати, алкіл-, олефін-, етер- та моногліцеридсульфати та сульфосукцинати; неіонні детергенти, наприклад, оксиди жирних амінів, алканоламіди жирних кислот, та поли(оксиетилен-оксипропілен)и або кополімери етиленоксиду або пропіленоксиду; та амфотерні детергенти, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати та четвертинні амонієві солі 2-алкілімідазоліну, а також суміші.

Парентеральні композиції цього винаходу будуть типово містити приблизно від 0,5 % приблизно до 25 % по масі активного компонента в розчині. Консерванти та буфери можуть також корисно використовуватися. Щоб мінімізувати або усунути подразнення в місці ін'єкції, такі композиції можуть містити неіонний сурфактант, що має гідрофільно-ліпофільну рівновагу (HLB) переважно від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість сурфактанту в такому формулюванні переважно коливається приблизно від 5 % приблизно до 15 % по масі. Сурфактант може бути одним компонентом, що має вищезгадану HLB, або може являти собою суміш двох або більше компонентів, що мають бажану HLB.

Приклад сурфактантів, використовуваних у парентеральних формулюваннях, включає клас складних ефірів поліетиленсорбітану та жирної кислоти, наприклад, сорбітанмоноолеат та високомолекулярні адукти етиленоксиду з гідрофобною основою, сформовані конденсацією пропіленоксиду із пропіленгліколем.

Фармацевтичні композиції можуть бути у вигляді стерильних ін'єкційних водних суспензій. Такі суспензії можуть бути сформульовані відповідно до відомих методів з використанням підходящих диспергуючих або змочувальних засобів та суспендуючих засобів, таких як, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметил-целюлоза, натрію альгінат, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та акацієва смола; диспергуючих або змочувальних засобів, які можуть являти собою природний фосфатид, такий як лецитин, продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою, наприклад, поліоксиетиленстеарат, продукт конденсації етиленоксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом, наприклад, гептадека-етиленоксидетанол, продукт конденсації етиленоксиду із частковим складним ефіром, одержаним з жирної кислоти та гекситолу, такий як поліоксиетиленсорбітолмоноолеат, або продукт конденсації етиленоксиду із частковим складним ефіром, одержаним з жирної кислоти та гекситолангідриду, наприклад, поліоксиетиленсорбітанмоноолеат.

Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику. Розріджувачі та розчинники, які можуть використовуватися, включають, наприклад, воду, розчин Рінгера, ізотонічні розчини натрію хлориду та ізотонічні розчини глюкози. Крім того, стерильні фіксовані масла традиційно використовуються як суспендуючі середовища або розчинники. Із цією метою, може використовуватися будь-яке м'яке, жирне масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у одержанні ін'єкцій можуть використовуватися жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Композицію винаходу можна також вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення активної речовини. Ці композиції можуть бути підготовлені шляхом змішування активної речовини з підходящою не подразнюючою допоміжною речовиною, що є твердою за звичайних температур, але стає рідкою при ректальній температурі і тому буде танути в прямій кишці для вивільнення активної речовини. Такі матеріали включають, наприклад, масло какао та поліетиленгліколь.

Інше формулювання, використовуване в методах існуючого винаходу, використовує пристрої трансдермальної доставки ("пластири"). Такі трансдермальні пластири можуть використовуватися для забезпечення безперервної або переривчастої інфузії сполук існуючого винаходу в контрольованій кількості. Конструкція та використання трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних засобів відомі в даній галузі (див., наприклад, патент США № 5 023 252, опублікований 11 червня 1991 р., включений авторами шляхом посилання). Такі пластири можуть бути сконструйовані для безперервної, періодичної доставки або доставки на вимогу фармацевтичних засобів.

Формулювання з контрольованим вивільненням для парентерального введення включають ліпосомальну, полімерну мікросферу та полімерні гелеві формулювання, які відомі в даній галузі.

Може бути бажано або необхідно вводити фармацевтичну композицію пацієнтові через механічний пристрій доставки. Конструкція та використання механічних пристроїв доставки для доставки фармацевтичних засобів відомі в даній галузі. Прямі методи, наприклад, для введення активної речовини безпосередньо в головний мозок звичайно залучають розміщення катетера для доставки препарату в систему шлуночків пацієнта, щоб обійти гемоенцефалічний бар'єр. Одна така система доставки, яка імплантується, яку використовують для транспорту засобів у певні анатомічні ділянки організму, описана в патенті США № 5 011 472, опублікованому 30 квітня 1991 р.

Композиції даного винаходу можуть також містити інші звичайні фармацевтично прийнятні компоненти, у загальному позначувані як носії або розріджувачі, по мірі необхідності або за бажанням. Можуть використовуватися звичайні процедури для підготовки таких композицій у відповідних дозуємих формах. Такі

компоненти та процедури включають описані в наступних посиланнях, кожне з яких включене авторами шляхом посилання: Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52 (5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)- Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53 (6), 324-349; та Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51 (4), 166-171.

Звичайно використовувані фармацевтичні компоненти, які можуть використовуватися як відповідні для формулювання композиції для її наміченого шляху введення, включають:

підкислюючі засоби (приклади включають, крім інших, оцтову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, соляну кислоту, азотну кислоту);

підлужуючі засоби (приклади включають, крім інших, розчин амонію, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідроксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

адсорбенти (приклади включають, крім інших, порошкоподібну целюлозу та активоване деревне вугілля);

аерозольні пропеленти (приклади включають, крім інших, вуглекислий газ, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCl}_2$ та CCl_3),

засоби для витиснення повітря (приклади включають, крім інших, азот та аргон);

протигрибкові консерванти (приклади включають, крім інших, бензойну кислоту, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію);

антибактеріальні консерванти (приклади включають, крім інших, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, спирт бензиловий, цетилпіридинію хлорид, хлоробутанол, фенол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурію нітрат та тимерозал);

антиоксиданти (приклади включають, крім інших, аскорбінову кислоту, аскорбіл пальмітат, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуол, гіпофосфорну кислоту, монотіогліцерин, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, сульфоксилат формальдегід натрію, метабісульфіт натрію);

сполучні матеріали (приклади включають, крім інших, блоккополімери, природний та синтетичний каучук, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісилоксани та кополімери бутадієнстиролу);

буферні засоби (приклади включають, крім інших, калію метафосфат, дикалію фосфат, натрію ацетат, безводний натрію цитрат і дигідрат натрію цитрату),

засоби-носії (приклади включають, крім інших, акацієвий сироп, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, сироп какао, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяне масло, мінеральне масло, арахісове масло, сезамове масло, бактеріостатичний натрію хлорид для ін'єкцій та бактеріостатичну воду для ін'єкцій),

хелатуючі засоби (приклади включають, крім інших, динатрію едетат та едетову кислоту),

барвники (приклади включають, крім інших, FD&C Червоний № 3, FD&C Червоний № 20, FD&C Жовтий № 6, FD&C Синій № 2, D&C Зелений № 5, D&C Помаранчевий № 5, D&C Червоний № 8, карамель та оксид заліза червоний);

засоби, що освітлюють (приклади включають, крім інших, бентоніт);

емульгуючі засоби (приклади включають, крім інших, акацію, цетомакрогол, цетиловий спирт, гліцерилмоностеарат, лецитин, сорбітанмоноолеат, поліоксиетилен 50 моностеарат);

інкапсулюючі засоби (приклади включають, крім інших, желатин і целюлози ацетат фталат),

ароматизатори (приклади включають, крім інших, анісове масло, коричне масло, какао, ментол, апельсинове масло, масло м'яти та ванілін);

гіроскопічні речовини (приклади включають, крім інших, гліцерин, пропіленгліколь та сорбіт);

відмучувальні засоби (приклади включають, крім інших, мінеральне масло та гліцерин);

масла (приклади включають, крім інших, арахісове масло, мінеральне масло, маслинове масло, арахісове масло, сезамове масло та рослинне масло);

основи мазей (приклади включають, крім інших, ланолін, гідрофільну мазь, поліетиленгліколеву мазь, ванілін, м'який гідрофільний ванілін, білу мазь, жовту мазь та мазь із трояндовою водою);

посилюючі проникність засоби (трансдермальна доставка) (приклади включають, крім інших, моногідрокси- або полігідроксиспирти, моно- або полівалентні спирти, насичені або ненасичені жирні спирти, насичені або ненасичені жирні складні ефіри, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні масла, фосфатидил похідні, цефалін, терпени, аміді, ефіри, кетони та сечовини),

пластифікатори (приклади включають, крім інших, діетилфталат та гліцерин);

розчинники (приклади включають, крім інших, етанол, кукурудзяне масло, бавовняне масло, гліцерин, ізопропіловий спирт, мінеральне масло, олеїнову кислоту, арахісове масло, очищену воду, воду для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій та стерильну воду для іригацій);

посилуючі твердість засоби (приклади включають, крім інших, цетиловий спирт, цетиліові складні ефіри, віск, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск та жовтий віск);

основи супозиторіїв (приклади включають, крім інших, масло какао та поліетиленгліколі (суміші));

сурфактанти (приклади включають, крім інших, бензалконію хлорид, ноноксинол 10, октоксинол 9, полісорбат 80, натрію лаурилсульфат і сорбітанмонопальмітат);

суспендуючі засоби (приклади включають, крім інших, агар, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропіл-метилцелюлозу, каолін, метилцелюлозу, трагакант та вігум);

підсолджуючі засоби (приклади включають, крім інших, аспартам, декстрозу, гліцерин, маніт, пропіленгліколь, натрій сахарин, сорбіт та сахарозу);

таблеткові антиадгезивні речовини (приклади включають, крім інших, стеарат магнію та тальк);

таблеткові сполучні речовини (приклади включають, крім інших, акацію, альгінову кислоту, натрій карбоксиметилцелюлозу, пресований цукор, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, незшитий полівінілпіролідон та крохмаль переджелатинізований);

розріджувачі таблеток і капсул (приклади включають, крім інших, двоосновний кальцію фосфат, каолін, лактозу, маніт, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, осаджений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт та крохмаль);

засоби для таблеткової оболонки (приклади включають, крім інших, рідку глюкозу, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат фталат целюлози та шелак);

допоміжні речовини для прямого пресування таблеток (приклади включають, крім інших, двоосновний кальцію фосфат);

таблеткові дезінтегранти (приклади включають, крім інших, альгінову кислоту, кальцій карбоксиметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полакрилін калію, перехресно зшитий полівінілпіролідон, натрію альгінат, натрію крохмальгліколят та крохмаль);

таблеткові ковзні речовини (приклади включають, крім інших, колоїдний кремнію діоксид, кукурудзяний крохмаль і тальк);

таблеткові лубриканти (приклади включають, крім інших, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринову кислоту та стеарат цинку);

пігменти таблеток/капсул (приклади включають, крім інших, діоксид титану);

таблеткові поліруючі засоби (приклади включають, крім інших, карнаубський віск та білий віск);

згущувачі (приклади включають, крім інших, бджолиний віск, цетиловий спирт та парафін);

засоби тонічності (приклади включають, крім інших, декстрозу та хлорид натрію);

засоби, що збільшують в'язкість, (приклади включають, крім інших, альгінову кислоту, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, альгінат натрію та трагакант); та

змочувальні засоби (приклади включають, крім інших, гептадекаетиленоксицетанол, лецитин, сорбітмоноолеат, поліоксиетиленсорбітмоноолеат та поліоксиетиленстеарат).

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути проліюстровані в такий спосіб:

Стерильний в/в розчин: 5 мг/мл розчин бажаної сполуки цього винаходу можна приготувати з використанням стерильної ін'єкційної води, і, якщо буде потреба, проводять корекцію рН. Розчин розводять для введення до 1 - 2 мг/мл за допомогою стерильної 5% декстрази та вводять як в/в інфузію приблизно впродовж 60 хвилин.

Ліофілізований порошок для в/в введення: може бути приготовлений стерильний препарат з використанням (i) 100 - 1000 мг бажаної сполуки цього винаходу у вигляді ліофілізованого порошку, (ii) 32 - 327 мг/мл цитрату натрію, і (iii) 300 - 3000 мг Декстрану 40. Формулювання розчиняють за допомогою стерильного, ін'єкційного фізіологічного розчину або 5 % декстрази до концентрації 10 - 20 мг/мл, що додатково розбавляють за допомогою фізіологічного розчину або 5 % декстрази до 0,2 - 0,4 мг/мл, та вводять або в/в болюсом або в/в інфузіями впродовж 15 - 60 хвилин.

Внутрішньом'язова суспензія: для внутрішньом'язової ін'єкції можуть бути приготовлені наступний розчин або суспензія:

50 мг/мл бажаної, водонерозчинної сполуки цього винаходу

5 мг/мл натрій карбоксиметилцелюлози

4 мг/мл ТВІН 80

9 мг/мл натрію хлориду

9 мг/мл бензилового спирту

Капсули із твердою оболонкою: велику кількість капсул готують шляхом заповнення в стандартні подвійні тверді желатинові капсули по 100 мг порошкоподібного активного компонента, 150 мг лактози, 50 мг целюлози та 6 мг стеарату магнію.

М'які желатинові капсули: готують суміш активного компонента в харчовому маслі, такому як соєве масло, бавовняне масло або маслинове масло та вводять за допомогою насоса позитивного витиснення в розм'якшений желатин для утворення м'яких желатинових капсул, що містять 100 мг активного компонента. Капсули промивають і висушують. Активний компонент може бути розчинений у суміші поліетиленгліколя, гліцерину та сорбіту для одержання суміші препарату, що змішується з водою.

Таблетки: велику кількість таблеток готують відповідно до звичайних процедур таким чином, щоб одиниця дозування складала 100 мг активного компонента, 0,2 мг колоїдного кремнію діоксиду, 5 мг стеарату магнію, 275 мг мікрокристалічної целюлози, 11 мг крохмалю та 98,8 мг лактози. Можуть наноситися відповідні водні та неводні покриття для збільшення смакової привабливості, поліпшення елегантності та стабільності або затримки всмоктування.

Таблетки/капсули з негайним вивільненням: Вони являють собою тверді пероральні дозовані форми, одержані за допомогою стандартних і нових процесів. Ці одиниці приймають перорально без води для негайного вивільнення та доставки препарату. Активний компонент змішують у рідині, що містить компонент, такий як цукор, желатин, пектин та підсолоджувачі. Ці рідини стужавіють у тверді таблетки або каплетки шляхом висушування виморожувановим та методами екстракції із твердого стану. Сполуки препарату можуть бути стиснені з в'язкопружним та термоеластичним цукром та полімерами або шипучими компонентами для одержання пористих матриць, призначених для негайного вивільнення без необхідності запивати водою.

Комбінована терапія

Сполуки даного винаходу можуть вводитися у вигляді одного фармацевтичного засобу або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтичними засобами, де комбінація не викликає неприйнятні побічні дії. Відповідно, даний винахід стосується й таких комбінацій. Наприклад, сполуки даного винаходу можна комбінувати з відомими анти-гіперпроліферативними засобами або засобами, застосовуваними при інших показаннях, і т.п., а також з їх добавками та комбінаціями. Засоби, застосовувані при інших показаннях, включають, але не обмежуються перерахованим, анти-ангіогенні засоби, інгібітори мітозу, алкілюючі засоби, анти-метаболіти, ДНК-інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, інгібітори ферментів, інгібітори топоізомерузи, модифікатори біологічної відповіді, або антигормони.

Додатковий фармацевтичний засіб може являти собою алдеслейкін, алендронову кислоту, альфаферон, алитретиноїн, алопуринол, алоприм, алокси, альтретамін, аміноглутетимід, аміфостин, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабін, триоксид миш'яку, аромасин, 5-азацитидин, азатіоприн, BAY 80-6946, БЦЖ або тісе БЦЖ, бестатин, бетаметазону ацетат, бетаметазону фосфат натрію, бексаротен, блеоміцину сульфат, броксуридин, бортезоміб, бусульфан, кальцитонін, кампат, капецитабін, карбоплатин, казодекс, цефезон, целмолейкін, церубідин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, клодроніву кислоту, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, ДауноКСом, декадрон, декадрону фосфат, делестроген, денілейкін дифтітокс, депо-медрол, деслорелін, дексразоксан, діетилстилбестрол, дифлюкан, доцетаксель, доксифторидин, доксорубіцин, дронабінол, DW-166НС, елігарт, елітек, еленце, еменд, епірубіцин, епоетин альфа, епоген, ептаплатин, ергамізол, естраке, естрадіол, естрамустин фосфат натрію, етинілестрадіол, етіол, етидронову кислоту, етопозид, етопозид, фадрозол, фарстон, філграстим, фінастерид, фліграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабін, 5-фтордеоксйридин монофосфат, 5 фторурацил (5-FU), фтороксиместерон, флутамід, форместан, фостеабін, фотемустин, фульвестрант, гамагарт, гемцитабін, гемтузумаб, глеевек, гліадел, госсерелін, гранісетрон HCl, гістрелін, гікамтин, гідрокортон, еритро-гідроксиналенін, гідроксисечовина, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, інтерферон альфа, інтерферон-альфа 2, інтерферон-альфа-2A, інтерферон-альфа-2B, інтерферон-альфа-n1, інтерферон-альфа-n3, інтерферон бета, інтерферон гама-1a, інтерлейкін-2, інтрон А, іреса, іринотекан, кітрин, лентинан сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролід, лейпролід ацетат, левамизол, кальцієву сіль левофолієвої кислоти, левотроїд, левоксил, ломустин, лонідамін, маринол, мехлоретамін, мекобаламін, медроксипрогістерону ацетат, мегістрол ацетат, мелфалан, менест, 6-меркаптопурин, Месна, метотрексат, метвікс, мілтефосин, міноциклін, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, модренал, міоцет, неапластин, нойласту, ноймегу, нойпоген, нілутамід, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, остроетид, ондансетрон HCl, орапред, оксалиплатин, паклітаксел, педіапред, пегаспаргаз, пегасис, пентостатин, піцибаніл, пілокарпин HCl, пірарубіцин, плікаміцин, натрію порфімер, преднімустин, преднізолон, преднізон, премарин, прокарбазин, прокрит, ралтитрексед, RDEA 119, ребіф, реній-186етидронат, ритуксимаб, роферон-А, ромуртид, салаген, сандостатин, сарграмостим, семустин, сізофіран, собузоксан, солу-медрол, спарфозову кислоту, терапію стовбурними клітинами, стрептозоцин, стронцій-89 хлорид, синтроїд, тамоксифен, тамсулозин, тасонермін, тасолаконт, таксотеру, тецелейкін, темозоломід, теніпосид, тестостерону пропіонат, тестред, тіогуанін, тіотепу, тиротропін, тилудонову кислоту, топотекан, тореміфен, тоситумомаб, трастузумаб, треосульфат, третиноїн, трексал, триметилмеламін, триметрексад, трипторелін ацетат, трипторелін памоат, UFT, уридин, валрубіцин, веснаринон, вінбластин, вінкрисин, віндезин, винорелбін, віруліцин, зинегарт, зиностатин, стимуламер, зофран, ABI-007, аколбіфен, актимун, афінітак, аміноптерин, арзоксифен, азоприсніл, атаместан, атрасентан, сорафеніб, авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерону ацетат, децитабін, DN-101, доксорубіцин-MTC, dSLIM, дутастерид, едетекарин, ефлорнітин, ексатекан, феферитид, гістаміну дигідрохлорид, гістреліновий гідрогель, голмій 166 DOTMP, ібандонову кислоту, інтерферон гама, інтрон-PEG, іксабелілон, гемоціанін, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, лібру, лонафарніб, міпроксифен, мінодронат, MS 209, ліпосомал MTP-PE, MX-6, нафарелін, неморубіцин, неовастат, нолатрексед, облімерсен, онко-TCS, осидем, паклітаксель поліглутамат, памідронат динатрій, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпірнас, 13 цис-ретиноеву кислоту, сатраплатин, сеокальцитол, T-138067, тарцеву, таксопрексин, тимосин альфа 1, тіазофурин, типіфарніб, тирапазамін, TLK-286, тореміфен, TransMID-107R, валсподар, вапреотид, ваталаніб, ветрепорфин, вінфлуїнін, Z-100, золедонову кислоту або їх комбінації.

В одному із варіантів даного винаходу, сполука загальної формули (I), як визначено в даній заявці, необов'язково може бути введена в комбінації з одним або декількома наступними засобами: 131I-chTNT, абарелікс, абіратерон, акларубіцин, альдеслейкін, алемтузумаб, алитретиноїн, алтретамін, аміноглутетимід, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, арглабін, триоксид миш'яку, аспарагіназа, азацитидин, базиліксимаб, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), белотекан, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бісантрон, блеоміцин, бортезоміб, бусерелін, бусульфан, кабазитаксел, кальцій фолінат, кальцій левофолінат, капецитабін, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкін, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клодроніву кислота, клофарабін, крисантаспаза, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, дарбепоедин альфа, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін дифтітокс, деносумаб, деслорелін, диброспідій хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, екулізумаб, едрекломаб, еліптиній ацетат, елтромбопаг, ендостатин, еноцитабін, епірубіцин, епітіостанол, епоетин альфа, епоетин бета, ептаплатин, ерибулін, ерлотиніб, естрадіол, естрамустин, етопозид, еверолімус, ексеместан, фадрозол, філграстим, флударабін, фторурацил, флутамід, форместан, фотемустин, фульвестрант, нітрат галію, ганірелікс, гефїтїніб, гемцитабін, гемтузумаб, глутоксим, гозерелін, дигідрохлорид гістаміну, гістрелін, гідроксикарбамід, зерна I-125, ібандонову кислота, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб,

іміквімод, імпротульфат, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гама, іпілімумаб, іринотекан, іксабепілон, ланреотид, лапатиніб, леналідомід, леногастим, лентінан, летрозол, лейпрорелін, левамизол, лізурид, лобоплатин, ломустин, лонідамін, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, метиламінолевулінат, метилтестостерон, міфамуртид, мілтефозин, міріплатин, мітобронітол, мітогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, недаплатин, неларабін, нілотиноб, нілутамід, німотузмаб, німустин, нітракрин, офатумумаб, омепразол, опрелвекін, оксаліплатин, р53 генна терапія, паклітаксел, паліфермін, зерна паладію-103, памідронова кислота, панітумумаб, пазопаніб, пегаспаргаза, ПЕГ-епоедин бета (метокси ПЕГ-епоедин бета), пегфілгратим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфосфамід, піцибаніл, пірарубіцин, плериксафор, плікаміцин, поліглузам, поліестрадіол фосфат, полісахарид-К, порфімер натрію, пралатрексад, преднімустин, прокарбазин, хінаголід, ралоксифен, ралтитрексед, ранімустин, разоксан, регорафеніб, ризедронова кислота, ритуксимаб, ромідепсин, роміпlostим, сарграмостим, сипулейцел-Т, сизофіран, собузоксан, гліцидидазол натрію, сорафеніб, стрептозоцин, сунітініб, талапорфін, тамібаротен, тамоксифен, тазонермін, тецелейкін, тегафур, тегафур + гимерацил + отераціл, темопорфін, темозоломід, темсіролімус, теніпозид, тестостерон, тетраросмін, талідомід, тіотеп, тималфазин, тіогуанін, тоцілізумаб, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трабектедин, трастузумаб, треосульфат, третиноін, трилостан, трипторелін, тріфосфамід, триптофан, убенімекс, валрубіцин, вандетаніб, вапреотид, вемурафеніб, вінбластин, вінкрістин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін, вориностат, ворозол, склянні мікросфери ітрію-90, зиностатин, зиностатин стимуламер, золедронова кислота, зорубіцин.

Додаткові необов'язкові антигіперпроліферативні засоби, які можуть бути добавлені в композицію, включають, без обмеження перерахованим, сполуки, перераховані в режимах протиракової хіміотерапії в 11^{ому} виданні Merck Index, (1996), який включений авторами шляхом посилання, такі як аспарагіназа, блеоміцин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), епірубіцин, етопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехпоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкрістин і віндезин.

Інші антигіперпроліферативні засоби, придатні для використання з композицією винаходу, включають, без обмеження перерахованим, такі сполуки, які призначені для використання в лікуванні неопластичних хвороб в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Дев'ять видання), редактор Molinoff і ін., опубл. McGraw-Hill, сторінки 1225-1287, (1996), який включений авторами шляхом посилання, такі як аміноглутетимід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин кладрибін, бусульфат, діетилстилбестрол, 2',2'-дифтордезоксцитидин, доцетаксель, еритрогідроксіноніл аденін, етинілестрадіол, 5-фтордезоксцитидин, 5-фтордезоксцитидину монофосфат, флударабіну фосфат, фтороксиместерон, флутамід, гідроксипрогестерону капроат, ідарубіцин, інтерферон, медоксипрогестерону ацетат, мегестролу ацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксель, пентостатин, N-фосфонацетил-L-аспарат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпозид, пропіонат тестостерону, тіотеп, триметилмеламін, уридин і вінорелбін.

Інші антигіперпроліферативні засоби, придатні для використання з композицією винаходу, включають, без обмеження перерахованим, інші антиракові засоби, такі як епотилон і його похідні, іринотекан, ралоксифен і топотекан.

Сполуки винаходу також можуть вводитися в комбінації з білковими терапевтичними засобами. Такі білкові терапевтичні засоби, придатні для лікування раку або других ангіогенних порушень і для застосування з композиціями винаходу, включають, але не обмежуються перерахованим, інтерферон (наприклад, інтерферон альфа, бета або гама) супраагоністичні моноклональні антитіла, тубінген, TRP-1 білкова вакцина, колостринін, анти-FAP антитіло, YH-16, гемтузумаб, інфліксимаб, цетуксимаб, трастузумаб, денілейкін дифтитокс, ритуксимаб, тімозин альфа 1, бевацизумаб, меказермін, меказермін ринфабат, опрелвекін, наталізумаб, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-специфічний імунотоксин, SGN-35, MT-103, ринфабат, AS-1402, B43-геністеїн, радіоімунотерапевтичні засоби на основі L-19, AC-9301, NY-ESO-1 вакцина, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, авіскупін, MDX-1307, Her-2 вакцина, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, ендостатин, волоцисимаб, PRO-1762, лексатумумаб, SGN-40, пертузумаб, EMD-273063, L19-IL-2 злитий білок, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, тіапотид, CAT-3888, лабетузумаб, радіоізотоп-зв'язаний лінтузумаб, який опромінює альфа-частинки, EM-1421, надгостра вакцина, тукотузумаб целмолейкін, галіксимаб, HPV-16-E7, жавелін - рак передміхурової залози, жавелін - меланома, NY-ESO-1 вакцина, EGF вакцина, CYT-004-MeIQbG10, WT1 пептид, ореговомаб, офатумумаб, залутумумаб, цинтредекін бесудотокс, WX-G250, альбуферон, афліберцепт, деносумаб, вакцина, CTP-37, ефунгумаб, або 131I-chTNT-1/B. Моноклональні антитіла, придатні як білковий терапевтичний засіб включають, але не обмежуються перерахованим, муromoнаб-CD3, абциксимаб, едреколомаб, даклізумаб, гентузумаб, алемтузумаб, ібритумомаб, цетуксимаб, бевіцизумаб, ефалізумаб, адаліумаб, омалізумаб, муromoмаб-CD3, ритуксимаб, даклізумаб, трастузумаб, палівізумаб, базиліксимаб і інфліксимаб.

Сполука загальної формули (I), як визначено в даній заявці, необов'язково може бути введена в комбінації з одним або декількома наступними засобами: ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BYL-719, CAL-101, CC-223, CH-5132799, дефоролімус, E-6201, ензастаурин, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, MK-2206, новолімус, OSI-027, перифозин, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, рапаміцин, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, селуметиніб, TAK-733, траметиніб, трицирибін, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, зотаролімус, ZSTK-474

Як правило, застосування цитотоксичних і/або цитостатичних засобів в комбінації з сполукою або композицією даного винаходу сприятиме:

(1) одержанню кращої ефективності в зниженні росту пухлини або навіть усунення пухлини у порівнянні з введенням тільки одного засобу,

(2) забезпеченню введення меншої кількості хіміотерапевтичних засобів, що вводяться,

(3) забезпеченню хіміотерапевтичного лікування, яке добре переноситься пацієнтом з меншою кількістю шкідливих фармакологічних ускладнень, ніж спостерігаються при монохіміотерапіях та певних інших комбінованих терапіях,

(4) забезпеченню лікування більш широкого спектра різних типів раку у ссавців, особливо людей,

(5) забезпеченню більш високого показника відповіді серед пацієнтів, що лікуються,

(6) забезпеченню більш тривалого часу виживання серед пацієнтів, що лікуються, порівняно зі стандартними хіміотерапевтичними лікуваннями,

(7) забезпеченню більш тривалого часу до прогресії пухлини, і/або

(8) одержанню результатів ефективності і переносимості, принаймні настільки ж хороших, як результати для засобів, використовуваних окремо, порівняно з відомими випадками, коли комбінації інших протиракових засобів здійснюють антагоністичні ефекти.

В окремому варіанті здійснення даного винаходу, сполуку даного винаходу можна застосовувати для сенсibilізації клітини до радіації. Тобто, обробка клітини сполукою даного винаходу перед обробкою клітини опроміненням робить клітину більш сприйнятливою до ушкодження ДНК і некрозу, чим якщо би клітину обробили опроміненням за відсутності будь-якої обробки сполукою даного винаходу. В одному аспекті, клітину обробляють принаймні однією сполукою даного винаходу.

Таким чином, даний винахід також забезпечує спосіб умертвіння клітини, при якому в клітину вводять одну або декілька сполук даного винаходу в комбінації зі звичайною променевою терапією.

Даний винахід також забезпечує спосіб надання клітині більшої сприйнятливості до некрозу, при якому клітину обробляють однією або декількома сполуками даного винаходу перед визначеною обробкою клітини, ціль якої - викликати або індукувати некроз клітини. В одному аспекті, після того, як клітину обробляють однією або декількома сполуками даного винаходу, клітину обробляють принаймні однією сполукою, або принаймні одним методом, або їх комбінацією, для того, щоби викликати ушкодження ДНК з метою інгібування функції нормальної клітини або умертвіння клітини.

В одному варіанті здійснення винаходу, клітину умертвляють шляхом обробки клітини принаймні одним засобом, що ушкоджує ДНК. Тобто, після обробки клітини однією або декількома сполуками даного винаходу з метою сенсibilізувати клітину до некрозу, клітину обробляють принаймні одним засобом, що ушкоджує ДНК з метою умертвіння клітини. Засоби, що ушкоджують ДНК, придатні для даного винаходу, включають, але не обмежуються перерахованим, хіміотерапевтичні засоби (наприклад, цисплатин), іонізуюче випромінювання (рентгенівське випромінювання, ультрафіолетове випромінювання), карциногенні речовини, і мутагенні засоби.

В іншому варіанті, клітину умертвляють шляхом обробки клітини принаймні одним методом, ціль якого - викликати або індукувати ушкодження ДНК. Такі методи включають, але не обмежуються перерахованим, активацію шляхів передачі сигналів в клітинах, що приводить до ушкодження ДНК, коли даний шлях активується, інгібування шляхів передачі сигналів в клітинах, що приводить до ушкодження ДНК, коли даний шлях інгібується, і індукування біохімічної зміни в клітині, де зміна приводить до ушкодження ДНК. Як необмежуючий приклад, можна інгібувати шлях ДНК-репарації в клітині. Таким чином запобігаючи репарації ушкодженої ДНК і, у результаті, аномального накопичення ушкоджень ДНК в клітині.

В одному аспекті даного винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину перед опроміненням або іншим індукуванням ушкодження ДНК в клітині. В другому аспекті даного винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину разом із опроміненням або іншим індукуванням ушкодження ДНК в клітині. У ще одному аспекті даного винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину безпосередньо після початку опромінення або іншого індукування ушкодження ДНК в клітині.

В іншому аспекті, клітина є клітиною в умовах *in vitro*. В іншому варіанті, клітина є клітиною в умовах *in vivo*.

Як згадувалося вище, несподівано було виявлено, що сполуки даного винаходу, ефективно інгібують allo-MEK, і тому їх можна використовувати для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, недоречних клітинних імунних відповідей, або недоречних клітинних запальних відповідей, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим(-ою) ростом клітин, проліферацією і/або життєздатністю, недоречними клітинними імунними відповідями, або недоречними клітинними запальними відповідями, зокрема, коли неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, недоречні клітинні імунні відповіді, або недоречні клітинні запальні відповіді опосередковуються allo-MEK, таких як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Внаслідок цього, відповідно до іншого аспекту, даний винахід охоплює сполуку загальної формули (I) або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема її фармацевтично прийнятну сіль, або суміш перерахованого, як описано і визначено в даній заявці, для застосування для лікування або

профілактики захворювання, як згадувалося вище.

Іншим окремим аспектом даного винаходу внаслідок цього є застосування сполуки загальної формули (I), описаної вище, для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання.

Захворювання, зазначені у двох попередніх параграфах являють собою захворювання неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, недоречних клітинних імунних відповідей, або недоречних клітинних запальних відповідей, або захворювання, які супроводжуються неконтрольованим(-ою) ростом клітин, проліферацією і/або життєздатністю, недоречними клітинними імунними відповідями, або недоречними клітинними запальними відповідями, зокрема, коли неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, недоречні клітинні імунні відповіді, або недоречні клітинні запальні відповіді опосередковуються Mps-1, таких як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злосликі лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Термін "недоречний" в контексті даного винаходу, зокрема, в контексті виразів "недоречні клітинні імунні відповіді, або недоречні клітинні запальні відповіді", використовуваних у даній заявці, слід розуміти як такий, що переважно означає відповідь, яка є меншою, або більшою за нормальну, і яка пов'язана з, відповідальна за, або приводить до патології вищезазначених захворювань.

Краще, якщо застосування здійснюють при лікуванні або профілактиці захворювань, де захворювання являють собою гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази.

Спосіб лікування гіперпроліферативних порушень

Даний винахід стосується способів для використання сполук даного винаходу і їх композицій для лікування гіперпроліферативних порушень ссавців. Сполуки можуть бути використані для інгібування, блокування, зменшення, зниження і т.д., проліферації клітин і/або ділення клітин, і/або продуктування апоптозу. Цей метод включає введення ссавцю, який цього потребує, включаючи людину, кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, ізомеру, поліморфу, метаболіту, гідрату, сольову або складного ефіру; і т.д., яка є ефективною для лікування порушення. Гіперпроліферативні порушення включають, крім інших, наприклад, псоріаз, келоїди і інші гіперплазії, що ушкоджують кожу, доброякісну гіперплазію передміхурової залози (BPH), солідні пухлини, такі як рак молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, травного тракту, сечових шляхів, ока, печінки, шкіри, голови і шиї, щитовидної залози, паращитовидної залози і їх віддалені метастази. Такі порушення також включають лімфоми, саркоми і лейкемії.

Приклади раку молочної залози включають, крім інших, інвазивну дуктальну карциному, інвазивну лобулярну карциному, дуктальну карциному *in situ* та лобулярну карциному *in situ*.

Приклади ракових утворень дихальних шляхів включають, крім інших, дрібноклітинну й "не дрібноклітинну" карциному легені, а також аденому бронха та плевропульмонарну бластоми.

Приклади ракових утворень головного мозку включають, крім інших, гліому стовбура головного мозку та гіпофальмичну гліому, астроцитому мозочка та мозку, медулобластоми, епендимому, а також нейроектодермальну та шишкоподібну пухлину.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають, крім інших, рак простати і яєчка. Пухлини жіночих репродуктивних органів включають, крім інших, рак ендометрію, шейки матки, яєчника, піхви й вульви, а також саркому матки.

Пухлини травного тракту включають, крім інших, анальний рак, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак стравоходу, жовчного міхура, шлунку, підшлункової залози, ректальний рак, рак тонкої кишки та слинної залози.

Пухлини сечових шляхів включають, крім інших, рак сечового міхура, рак чоловічого статевого члена, рак нирки, ниркової балії, сечоводу, уретри, та людський папілярний рак нирок.

Очні ракові утворення включають, крім інших, внутрішньоочну меланому та ретинобластоми.

Приклади ракових утворень печінки включають, крім інших, гепатоцелюлярну карциному (карциному клітин печінки з фібролаамеллярним варіантом або без нього), холангіокарциному (внутрішньопечіночна карцинома жовчних проток) та змішану гепатоцелюлярну холангіокарциному.

Ракові утворення шкіри включають, крім інших, лусочковоклітинну карциному, саркому Капоши, злослику меланому, рак шкіри клітин Меркеля, та немеланомний рак шкіри.

Ракові утворення голови та шиї включають, крім інших, гортанний, гіпофарингіальний, носоглотковий, орофарингеальний рак, рак губ та ротової порожнини та лусочковоклітинний. Лімфоми включають, крім інших, зв'язану зі СНІДом лімфому, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Беркіта, хворобу Ходжкіна та лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають, крім інших, саркому м'яких тканин, остеосаркому, злослику волокнисту гістіоцитому, лімфосаркому та рабдіоміосаркому.

Лейкемії включають, крім інших, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфообластну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію та волосняноклітинну лейкемію.

Ці порушення були добре охарактеризовані в людей, але також й існують із подібною етіологією в інших ссавців, і можуть лікуватися шляхом введення фармацевтичних композицій існуючого винаходу.

Термін "лікування" або "лікувати", заявлений скрізь по цьому документу, використаний традиційно, наприклад, ведення пацієнта або догляд за пацієнтом з метою боротьби зі станом, полегшення, зниження,

звільнення, поліпшення стану, і т.д., хвороби або порушення, такого як карцинома.

Способи лікування кіназних порушень

Даний винахід також забезпечує способи лікування порушень, пов'язаних з аберантною активністю мітогенної позаклітинної кінази, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, удар, серцеву недостатність, гепатомегалію, кардіомегалію, діабет, синдром Альцгеймера, фіброзно-кистозну дегенерацію, симптоми відторгнення ксенотрансплантата, септичний шок або астму.

Ефективні кількості сполук даного винаходу можуть застосовуватися для лікування таких порушень, включаючи і захворювання, (наприклад, рак), згадані в розділі "передумови створення винаходу" вище. Однак, такі типи раку і інші хвороби можна лікувати за допомогою сполук даного винаходу, незалежно від механізму дії і/або взаємозв'язку між кіназою і порушенням.

Фраза "аберантна активність кінази" або "аберантна активність тирозинкінази" включає будь-яку патологічну експресію або активність гена, що кодує кіназу або поліпептиду, який він кодує. Приклади такої аберантної активності, включають, але не обмежуються перерахованим, надекспресію гена або поліпептиду; генну ампліфікацію; мутації, які продукують конститутивно-активну або гіперактивну кіназну активність; генні мутації, делеції, заміни, доповнення, і т.д.

Даний винахід також забезпечує способи інгібування активності кінази, особливо мітогенної позаклітинної кінази, що включають введення ефективною кількістю сполуки даного винаходу, включаючи її солі, поліморфи, метаболіти, гідрати, сольвати, проліки (наприклад: складні ефіри), і її діастереоізомерні форми. Активність кінази може бути інгібована в клітинах (наприклад, *in vitro*), або в клітинах суб'єкта-ссавця, особливо пацієнта-людини, який потребує лікування.

Методи лікування ангіогенного порушення

Даний винахід також пропонує способи лікування порушень та хвороб, пов'язаних з надмірним та/або патологічним ангіогенезом.

Невідповідна та зміщена експресія ангіогенезу може бути шкідливою для організму. Багато патологічних станів пов'язані з ростом сторонніх кровоносних судин. Вони включають, наприклад, діабетичну ретинопатію, ішемічну оклюзію вен сітківки і ювенільну ретинопатію [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], вікову макулярну дегенерацію [AMD; див., Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], неоваскулярну глаукому, псоріаз, ретrolентальні фіброплазії, ангіофіброму, запалення, ревматоїдний артрит (РА), рестеноз, рестеноз у стенті, рестеноз судинного трансплантата, і т.д. Крім того, збільшене кровопостачання, зв'язане зі злоякісною та неопластичною тканиною, сприяє росту, що приводить до швидкого поширення пухлини та метастазів. Крім того, ріст нових кровоносних і лімфатичних судин у пухлині забезпечує запасний вихід для клітинок-зрадниць, сприяючи метастазам і наступному поширенню раку. Таким чином, сполуки даного винаходу можуть бути використані для лікування та/або профілактики кожного з вищезгаданих порушень ангіогенезу, наприклад, шляхом інгібування та/або зменшення формування кровоносних судин; шляхом інгібування, блокування, зменшення, зниження, і т.д. проліферації ендотеліальних клітин або інших типів, залучених в ангіогенез, також викликаючи смерть клітин або апоптоз таких типів клітин.

Доза і введення

На підставі стандартних лабораторних методів, відомих для оцінки сполук, корисних для лікування гіперпроліферативних порушень та ангіогенних порушень, за допомогою стандартних тестів на токсичність та стандартні фармакологічні випробування для визначення лікування станів, ідентифікованих вище у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з результатами відомих ліків, які використовуються для лікування цих станів, може бути легко визначено ефективне дозування сполук цього винаходу для лікування кожного бажаного показання. Кількість активного компонента, що буде вводиться при лікуванні одного із цих станів, може широко варіюватися відповідно до таких розглянутих факторів, як конкретна сполука та використовувана одиниця дозування, спосіб введення, період лікування, вік і стать пацієнта, що піддається лікуванню, та природи та ступеня стану, що піддається лікуванню.

Загальна кількість активного компонента, що буде вводиться, взагалі коливається приблизно від 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу, і переважно приблизно від 0,01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг маси тіла на добу. Клінічно корисні схеми дозування будуть коливатися від дозування один-три рази на добу до дозування один раз кожні чотири тижні. Крім того, "перерви в прийомі препарату", протягом яких пацієнт не приймає препарат протягом певного проміжку часу, можуть бути вигідними для загальної рівноваги між фармакологічним ефектом і переносимістю. Одиниця дозування може містити приблизно від 0,5 мг приблизно до 1500 мг активного компонента, і може вводиться один або кілька разів у добу або менше одного разу за добу. Середнє добове дозування для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні та парентеральні ін'єкції, та використання методик інфузії переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового ректального дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового піхового дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового місцевого дозування переважно буде становити від 0,1 до 200 мг, які застосовують один - чотири рази на добу. Трансдермальна концентрація буде переважно такою, яка необхідна для підтримання добової дози від 0,01 до 200 мг/кг. Режим середнього добового дозування інгаляцією переважно буде становити від 0,01 до 100 мг/кг загальної маси тіла.

Звичайно певний початковий і триваючий режим дозування для кожного пацієнта будуть варіювати залежно від природи та важкості стану, визначеного лікуючим діагностом, активності певної використовуваної сполуки, віку та загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виведення препарату з

організму, комбінацій речовин, і т.п.. Бажаний спосіб лікування та кількість доз сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або їх комбінації можуть бути встановлені кваліфікованими фахівцями в даній галузі, що використовують звичайні тести лікування.

Переважно, захворювання вищезазначеного способу являють собою гематологічні пухлини, солідну пухлина і/або їх метастази.

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватися, зокрема, для терапії і попередження, тобто, профілактики, росту пухлини і метастазів, зокрема, у випадку солідних пухлин при всіх показаннях і на всіх стадіях, з або без попереднього лікування росту пухлини.

Методи тестування конкретної фармакологічної або фармацевтичної властивості є добре відомими спеціалістам в даній галузі техніки.

Ілюстративні дослідні експерименти, описані в даному описі, призначені для ілюстрації даного винаходу, і винахід не обмежується наведеними прикладами.

БІОЛОГІЧНА ОЦІНКА

Корисність сполук даного винаходу може бути проілюстрована, наприклад, їх активністю *in vitro* в *in vitro* аналізі проліферації пухлинних клітин, описаному нижче. Зв'язок між активністю в *in vitro* аналізах проліферації пухлинних клітин і протипухлинною активністю в умовах клініки дуже добре була доказана в рівні техніки. Наприклад, терапевтична корисність таксолу (Silvestrini і ін., 1993) таксотеру (Bissery і ін., 1995), і інгібіторів топоізомерази (Edelman & Gandara, 1996) була продемонстрована з використанням *in vitro* аналізів проліферації пухлини.

Демонстрація активності сполук даного винаходу може бути виконана за допомогою *in vitro*, *ex vivo*, і *in vivo* аналізів, які добре відомі в рівні техніки. Наприклад, для демонстрації активності сполук даного винаходу, можна використовувати наступні аналізи.

Біологічні аналізи

Приклади тестували в вибраних біологічних аналізах один або декілька разів. Коли тестування здійснювали більше одного разу, дані повідомляються або у вигляді середніх значень, або у вигляді медіанних значень, де

- середнє значення, також називане середнім арифметичним значенням, означає суму отриманих значень, ділену на число проведених тестів, а

- медіанне значення означає середнє число групи значень при ранжируванні в порядку зростання або убуття. Якщо число значень в масиві даних непарне, медіана є середнім значенням. Якщо число значень в масиві даних парне, медіана є середнім арифметичним двох середніх значень.

Приклади синтезували один або декілька разів. Коли синтез проводили більше ніж один раз, дані із біологічних аналізів означають середні значення або медіанні значення, розраховані з використанням масивів даних, отриманих при тестуваннях однієї або декількох партій синтезу.

Визначення % інгібування і значень IC_{50} для сполук в аналізі кіназної активності PI3K α

PI3K α інгібувальну активність сполук даного винаходу кількісно визначали, використовуючи аналіз інгібування PI3K, на основі HTRF (гомогенна флуоресценція з часовим розрізненням), як описано нижче.

Хімічні реагенти і речовина для аналізів

Як реагенти для кіназної реакції як такої і кількісного аналізу продукту реакції, використовували набір для HTRF аналізу PI3-кінази від фірми Millipore (# 33-017). За допомогою цього набору детектують фосфатидилінозитол 3,4,5-трисфосфат (PIP₃), генерований в кіназній реакції, шляхом заміщення біотинілованого ліганда із комплексу перенесення енергії, що складається з міченого європієм анти-GST моноклонального антитіла, GST-міченого PH домену, біотинілованого PIP₃ і стрептавідин-алофікоціаніну (APC). Як кіназу використовували комплекс N-термінальної His6-міченої рекомбінантної повнорозмірної людської p110 α і неміченої рекомбінантної повнорозмірної людської p85 α , співекспресованих інфікованими бакуловірусом Sf21 клітинами комах, і очищених з використанням Ni²⁺/NTA-агарози, (продукт Millipore # 14-602).

Для аналізу 50 нл 80-кратно концентрованого розчину тестованої сполуки в ДМСО піпетували в чорний малооб'ємний 384-лунковий титраційний мікропланшет (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), додавали 3 мкл розчину PI3K α і фосфатидилінозитол-4,5-бисфосфат (PIP₂, 13.8 мкМ => кінцева конц. в 4 мкл реакційного об'єму = 10 мкМ) в 1х реакційного буфера (точний склад не розголошується постачальником), і суміш інкубували впродовж 15 хв при 22 °C для забезпечення попереднього зв'язування тестованих сполук з ферментом перед початком кіназної реакції. Кількість PI3K α була вибрана з метою одержання ферментної реакції з лінійною ділянкою і залежала від активності окремої партії, типові концентрації в аналізі знаходилися в межах 90 нг/мл. Потім кіназна реакція була розпочата шляхом додавання 1 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 40 мкМ => кінцева конц. в об'ємі проби 4 мкл становила 10 мкМ) в реакційний буфер, і одержану суміш інкубували впродовж часу реакції 20 хв при 22 °C.

Реакцію зупиняли шляхом додавання 1 мкл стоп-реагенту (що містить біотинілований PIP₃, використовуваний як індикатор), потім додавали 1 мкл суміші для детектування (що містить мічене європієм анти-GST моноклональне антитіло, GST-мічений PH домен, і стрептавідин-алофікоціанін) і одержану суміш інкубували впродовж 3 год при 22 °C з метою дозволити утворення комплексів між реагентами для детектування і або PIP₃, генерованим в кіназній реакції, або біотинілованим PIP₃, доданим зі стоп-розчином. Потім, кількість комплексу перенесення енергії, що складається з міченого європієм анти-GST моноклонального антитіла, GST-міченого PH домену, біотинілованого PIP₃ і стрептавідин-алофікоціаніну (APC) оцінювали шляхом вимірювання резонансного перенесення енергії від міченого європієм анти-GST моноклонального антитіла до стрептавідин-алофікоціаніну. Отже, випромінювання флуоресценції на довжині

хвилі 620 нм і 665 нм після збудження на довжині хвилі 350 нм вимірювали з використанням ридера TR-FRET, наприклад, приладу Pherastar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer). Свідчення між емісією на довжині хвилі 665 нм і на 622 нм було прийнято як міра кількості біотинілованого PIP₃, приєднаного до GST-міченого РН домену, яка від'ємно корелює з кількістю генерованого PIP₃. Дані нормували (ферментна реакція без інгібітору = 0 % інгібування; всі інші компоненти для аналізу за відсутності ферменту = 100 % інгібування). Звичайно тестовані сполуки тестували на тому ж самому титраційному мікропланшеті при 10 різних концентраціях в діапазоні від 25 мкМ до 1.3 нМ (25 мкМ, 8.3 мкМ, 2.8 мкМ, 0.93 мкМ, 0.31 мкМ, 103 нМ, 34 нМ, 11 нМ, 3.8 нМ і 1.3 нМ, серії розведень готували перед аналізом на рівні 80-кратно конц. основних розчинів шляхом серійних розведень 1:3) із забезпеченням подвійних значень для кожної концентрації, і значення IC₅₀ розраховували за допомогою 4-параметричної підгонки з використанням програмного забезпечення для внутрішнього використання.

Наступні ілюстративні сполуки показували середню IC₅₀ в біохімічному аналізі PI3K альфа менш ніж 10 нанолярну: 1, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41. Наступні ілюстративні сполуки показували середню IC₅₀ в біохімічному аналізі PI3K альфа в діапазоні між 10 і 50 нанолярними: 2, 3, 4, 7, 11, 16, 24. Наступна ілюстративна сполука показувала середню IC₅₀ в біохімічному аналізі PI3K альфа більш ніж 50 нанолярну: 40. Одержані значення відсоткового інгібування для ілюстративних сполук при концентрації 0.93 мкМ наведені в таблиці 1.

Визначення % інгібування і значень IC₅₀ сполук в аналізі кіназної активності PI3Kβ

PI3Kβ інгібувальну активність сполук даного винаходу кількісно визначали, використовуючи аналіз інгібування PI3K, на основі HTRF (гомогенна флуоресценція з часовим розрізненням), як описано нижче.

Хімічні реагенти і речовина для аналізів

Як реагенти для кіназної реакції як такої та кількісного аналізу продукту реакції, використовували набір для HTRF аналізу PI3-кінази від фірми Millipore (# 33-017). За допомогою цього набору фосфатидилінозитол 3,4,5-трисфосфат (PIP₃), генерований в кіназній реакції, детектують шляхом заміщення біотинілованого ліганда із комплексу перенесення енергії, що складається з міченого європієм анти-GST моноклонального антитіла, GST-міченого РН домену, біотинілованого PIP₃ і стрептавідин-алофікоціаніну (APC).

Як кіназу використовували комплекс N-термінальної His6-міченої рекомбінантної повнорозмірної людської p110β і неміченої рекомбінантної повнорозмірної людської p85α, співекспресованих інфікованими бациловірусом Sf21 клітинами комах, і очищених з використанням Ni²⁺/NTA-агарози, (продукт Millipore # 14-603).

Для аналізу 50 нл 80-кратно концентрованого розчину тестованої сполуки в ДМСО піпетували в чорний малооб'ємний 384-лунковий титраційний мікропланшет (Greiner Bio-One, Фріккенхаузен, Німеччина), додавали 3 мкл розчину PI3Kβ і фосфатидилінозитол-4,5-бисфосфат (PIP₂, 13.8 мкМ => кінцева конц. в 4 мкл реакційного об'єму = 10 мкМ) в 1х реакційного буфера (точний склад не розголошується постачальником), і суміш інкубували впродовж 15 хв при 22 °С для забезпечення попереднього зв'язування тестованих сполук з ферментом перед початком кіназної реакції. Кількість PI3Kβ була вибрана з метою одержання ферментної реакції з лінійною ділянкою і залежала від активності окремої партії, типові концентрації в аналізі знаходилися в межах 120 нг/мл. Потім кіназна реакція була розпочата шляхом додавання 1 мкл розчину аденозинтрифосфату (АТФ, 40 мкМ => кінцева конц. в об'ємі проби 4 мкл становила 10 мкМ) в реакційний буфер, і одержану суміш інкубували впродовж часу реакції 20 хв при 22 °С.

Реакцію зупиняли шляхом додавання 1 мкл стоп-реагенту (що містить біотинілований PIP₃, використовуваний як індикатор). Потім додавали 1 мкл суміші для детектування (що містить мічене анти-GST моноклональне антитіло, GST-мічений РН домен, і стрептавідин-алофікоціанін), і одержану суміш інкубували впродовж 3 год при 22 °С з метою дозволити утворення комплексів між реагентами для детектування і або PIP₃, генерованим в кіназній реакції, або біотинілованим PIP₃, доданим зі стоп-розчином. Потом кількість комплексу перенесення енергії, що складається з міченого європієм анти-GST моноклонального антитіла, GST-міченого РН домену, біотинілованого PIP₃ і стрептавідин-алофікоціаніну (APC) оцінювали шляхом вимірювання резонансного перенесення енергії від міченого європієм анти-GST моноклонального антитіла до стрептавідин-алофікоціаніну. Отже, випромінювання флуоресценції на довжині хвилі 620 нм і 665 нм після збудження на довжині хвилі 350 нм вимірювали з використанням ридера TR-FRET, наприклад, приладу Pherastar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Німеччина), або Viewlux (Perkin-Elmer). Свідчення між емісією на довжині хвилі 665 нм і на 622 нм було прийнято як міра кількості біотинілованого PIP₃, приєднаного до GST-міченого РН домену, яка від'ємно корелює з кількістю генерованого PIP₃. Дані нормували (ферментна реакція без інгібітору = 0 % інгібування; всі інші компоненти для аналізу за відсутності ферменту = 100 % інгібування). Звичайно, тестовані сполуки тестували на тому ж самому титраційному мікропланшеті при 10 різних концентраціях в діапазоні від 25 мкМ до 1.3 нМ (25 мкМ, 8.3 мкМ, 2.8 мкМ, 0.93 мкМ, 0.31 мкМ, 103 нМ, 34 нМ, 11 нМ, 3.8 нМ і 1.3 нМ, серії розведень готували перед аналізом на рівні 80-кратно конц. основних розчинів шляхом серійних розведень 1:3) із забезпеченням подвійних значень для кожної концентрації, і значення IC₅₀ розраховували за допомогою 4-параметричної підгонки з використанням програмного забезпечення для внутрішнього використання.

Наступні ілюстративні сполуки показували середню IC₅₀ в біохімічному аналізі PI3K бета менш ніж 10 нанолярну: 25, 28, 29, 38 і 39. Наступні ілюстративні сполуки показували середню IC₅₀ в біохімічному аналізі PI3K бета в діапазоні між 10 і 50 нанолярними: 2, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 30, 32, 34, 35, 36, 37 і 41. Наступні ілюстративні сполуки показували середню IC₅₀ в біохімічному аналізі PI3K бета більш ніж 50 нанолярну: 1, 3, 4, 6, 7, і 40.

Одержані значення відсоткового інгібування ілюстративних сполук при концентрації 0.93 мкМ наведені в

Таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад №	PI3K альфа середнє % інгібування при 0.93 мкМ	PI3K бета середнє % інгібування при 0.93 мкМ	PI3K бета середня IC ₅₀ / PI3K альфа середня IC ₅₀	Назва за ІЮПАК
Порівняльний приклад 1	97.4	92.1	9.92	N-{8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піридин-3-карбоксамід
2	97.6	94.4	2.98	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
3	103.4	92.9	6.20	N-(8-[(2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
4	99.8	96.4	4.85	N-[8-(((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
5	100.9	104.0	3.68	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
6	91.2	84.1	9.96	N-{8-[2-гідрокси-3-(тіоморфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піридин-3-карбоксамід
7	99.5	97.3	2.22	N-(8-[(2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
8	102.0	100.8	2.62	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
9	103.5	97.2	2.02	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
10	96.3	98.1	5.47	N-{8-[3-(диметиламіно)-2-гідроксипропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піридин-3-карбоксамід
11	82.0	95.5	1.60	N-(8-[(2R)-3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
12	104.0	114.6	4.74	N-(8-[(2R)-3-(дипропан-2-іламіно)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
13				N-{8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-

				дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
14	103.8	101.6	3.09	N-(8-([(2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
15				N-(8-([(2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
16	108.7	87.7	3.94	N-(8-([(2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
17	108.9	87.2	5.36	N-[8-([(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
18	96.9	103.0	3.90	N-(8-([(2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
19	102.6	91.2	2.78	N-(8-([(2R)-2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
20	102.4	98.6	4.20	N-(8-([(2R)-3-(дипропан-2-іламіно)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
21			9.37	6-аміно-N-(8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
22				6-аміно-N-(8-([(2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піридин-3-карбоксамід
23	104.7	118.6	7.30	6-аміно-N-(8-([(2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2-метилпіридин-3-карбоксамід
24	85.1	94.7	1.99	N-(8-([(2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід
25	92.7	93.3	8.30	2-аміно-N-(8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід
26				2-аміно-N-(8-([(2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-

				метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід
27	97.9	102.3	5.52	2-аміно-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-2-гідроксипропіл)окси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід
28	102.1	101.8	4.71	2-аміно-N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід дигідрохлорид
29	102.5	106.5	6.75	2-аміно-N-(8-[(2R)-3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід
30	110.3	107.5	8.83	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбоксамід
31				N-{8-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід
32	96.1	95.5	5.91	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід
33				N-(8-[(2S)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід
34	94.2	97.1	7.21	N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-2-гідроксипропіл)окси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід
35	109.3	101.6	6.30	N-(8-[(2R)-3-(азетидин-1-іл)-2-гідроксипропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід
36	92.4	93.9	3.41	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід
37	103.0	93.7	2.98	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід
38	92.8	95.1	5.64	N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід
39	109.7	122.3	5.32	2-аміно-N-(8-[(2R)-2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-

				c]хіназолін-5-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід
40	88.0	72.7	3.09	N-(8-(((2R)-2-гідрокси-3-(піролідин-1-іл)пропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-оксазол-5-карбоксамід
41	95.7	99.3	5.83	N-(8-(((2R)-3-(дипропан-2-іламіно)-2-гідроксипропіл)окси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід

Передбачається, що кваліфікований спеціаліст в даній галузі, використовуючи зазначену вище інформацію і інформацію, доступну в рівні техніки, може використовувати даний винахід в найповнішому ступені. Кваліфіковані спеціалісти в даній галузі розуміють, що винахід може застосовуватися на практиці зі змінами відносно розкритих структур, речовин, композицій і методів, не відступаючи від суті або обсягу винаходу, як викладено в даній заявці, і зазначені зміни розцінюються як такі, що знаходяться в межах винаходу. Сполуки, описані в прикладах, призначені для представлення винаходу, і буде зрозуміло, що обсяг винаходу не обмежений обсягом прикладів. Заголовки тем, сформульовані вище, призначені як керівництво, у випадку, коли в заявці може бути знайдена певна інформація, але не призначені для того, щоби бути єдиним джерелом в заявці, де може бути знайдена інформація відносно таких тем.

ПОСИЛАННЯ

1. Abbosh, P.H.; Nephew, K.P. *Thyroid* 2005, 15, 551-561. Multiple signaling pathways converge on b-catenin in thyroid cancer.
2. Aiello, L.P.; Avery, R.L.; Arrigg, P.G.; Keyt, B.A.; Jampel, H.D.; Shah, S.T.; Pasquale, L.R.; Thieme, H.; Iwamoto, M.A.; Park, J.E.; i ін. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480-1487. Vascular endothelial growth factor in °cular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders.
3. Ali, I.U.; Schriml, L.M.; Dean, M. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity.
4. Bachman, K.E.; Argani, P.; Samuels, Y.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Konishi, H.; Karakas, B.; Blair, B.G.; Lin, C.; Peters, B.A.; Velculescu, V.E.; Park, B.H. *Cancer Biol. Therap.* 2004, 3, 772-775. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers.
5. Bader, A.G.; Kang, S.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. США* 2006, 103, 1475-1479. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo.
6. Barthwal, M.K.; Sathyanarayana, P.; Kundu, C.N.; Rana, B.; Pradeep, A.; Sharma, C.; Woodgett, J.R.; Rana, A. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 3897-3902. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival.
7. Bénistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase a (p85a-p110a) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells.
8. Bissery, M.-C.; Nohynek, G.; Sanderink, G.-J.; Lavelle, F. *Anti-Cancer Drugs* 1995, 6, 339-355. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Частина I: preclinical experience.
9. Broderick, D.K.; Di, C.; Parrett, T.J.; Samuels, Y.R.; Cummins, J.M.; McLendon, R.E.; Fults, D.W.; Velculescu, V.E.; Bigner, D.D.; Yan, H. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas.
10. Brown, R.A.; Shepherd, P.R. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases.
11. Brugge, J.; Hung, M.-C.; Mills, G.B. *Cancer Cell* 2007, 12, 104-107. A new mutational activation in the PI3K pathway.
12. Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, M.J.; Lin, M.Z.; Juo, P.; Hu, L.S.; Anderson, M.J.; Arden, K.C.; Blenis, J.; Greenberg, M.E. *Cell* 1999, 96, 857-868. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor.
13. Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma.
14. Campbell, I.G.; Russell, S.E.; Choong, D.Y.H.; Montgomery, K.G.; Ciavarella, M.L.; Hooi, C.S.F.; Cristiano, B.E.; Pearson, R.B.; Phillips, W.A. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer.
15. Cardone, M.H.; Roy, N.; Stennicke, H.R.; Salvesen, G.S.; Franke, T.F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J.C. *Science* 1998, 282, 1318-1321. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation.
16. Chan, T.O.; Tsichlis, P.N. *Sci. STKE* 2001, 2001, pe1. PDK2: a complex tail in one Akt.
17. Chen, Y.L.; Law, P.-Y.; Loh, H.H. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* 2005, 5, 575-589. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy.
18. Ciechomska, I.; Pyrzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627. Inhibition of Akt kinase signalling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis

of glioma cells.

19. Cross, D.A.E.; Alessi, D.R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B.A. *Nature* 1995, 378, 785-789. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B.
20. Cully, M.; You, H.; Levine, A.J.; Mak, T.W. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis.
21. Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682. Functional studies of the PI(3)-kinase signalling pathway employing synthetic and expressed siRNA.
22. Daly, C.; Wong, V.; Burova, E.; Wei, Y.; Zabski, S.; Griffiths, J.; Lai, K.-M.; Lin, H.C.; Ioffe, E.; Yancopoulos, G.D.; Rudge, J.S. *Genes Dev.* 2004, 18, 1060-1071. Angiotensin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1).
23. del Peso, L.; González-García, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. *Science* 1997, 278, 687-689. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt.
24. Diehl, J.A.; Cheng, M.; Roussel, M.F.; Sherr, C.J. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511. Glycogen synthase kinase-3b regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization.
25. Dijkers, P.F.; Medema, R.H.; Lammers, J.-W.J.; Koenderman, L.; Coffey, P.J. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1.
26. Domin, J.; Waterfield, M.D. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members.
27. Downes, C.P.; Gray, A.; Lucocq, J.M. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking.
28. Edelman, M.J.; Gandara, D.R. *Cancer Chemotherap. Pharmacol.* 1996, 37, 385-393. Promising new agents in the treatment of non-small cell lung cancer.
29. Figueroa, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A.B. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex.
30. Fleming, I.N.; Gray, A.; Downes, C.P. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent components.
31. Funaki, M.; Katagiri, H.; Inukai, K.; Kikuchi, M.; Asano, T. *Cell. Signalling* 2000, 12, 135-142. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase.
32. Gallia, G.L.; Rand, V.; Siu, I.M.; Eberhart, C.G.; James, C.D.; Marie, S.K.N.; Oba-Shinjo, S.M.; Carlotti, C.G.; Caballero, O.L.; Simpson, A.J.G.; Brock, M.V.; Massion, P.P.; Carson, B.S., Sr.; Riggins, G.J. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme.
33. Garcia-Rostan, G.; Costa, A.M.; Pereira-Castro, I.; Salvatore, G.; Hernandez, R.; Hermsem, M.J.A.; Herrero, A.; Fusco, A.; Cameselle-Teijeiro, J.; Santoro, M. *Cancer Res.* 2005, 65, 10199-10207. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer.
34. Gershtein, E.S.; Shatskaya, V.A.; Ermilova, V.D.; Kushlinsky, N.E.; Krasil'nikov, M.A. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer.
35. Gottschalk, A.R.; Doan, A.; Nakamura, J.L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D.A. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism.
36. Gupta, A.K.; Cerniglia, G.J.; Mick, R.; Ahmed, M.S.; Bakanauskas, V.J.; Muschel, R.J.; McKenna, W.G. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002.
37. Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC.
38. Hartmann, C.; Bartels, G.; Gehlhaar, C.; Holtkamp, N.; von Deimling, A. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme.
39. Hennessy, B.T.; Smith, D.L.; Ram, P.T.; Lu, Y.; Mills, G.B. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery.
40. Hodgkinson, C.P.; Sale, E.M.; Sale, G.J. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma.
41. Hresko, R.C.; Murata, H.; Mueckler, M. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes.
42. Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells.
43. Hupp, T.R.; Lane, D.P.; Ball, K.L. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer.
44. Ihle, N.T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M.I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D.J.; Halter, R.J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. *Mol. Cancer Ther.* 2004, 3, 763-772. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling.
45. Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer.

46. Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E.G. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines.
47. Itoh, T.; Takenawa, T. *Cell. Signalling* 2002, 14, 733-743. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signalling.
48. Janssen, J.W.G.; Schleithoff, L.; Bartram, C.R.; Schulz, A.S. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme.
49. Jia, S.; Liu, Z.; Zhang, S.; Liu, P.; Zhang, L.; Lee, S.H.; Zhang, J.; Signoretti, S.; Loda, M.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Nature* 2008, 454, 776-779. Essential roles of PI(3)K-p110b in cell growth, metabolism and tumorigenesis.
50. Jia, S.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009, 21, 199-208. Should individual PI3 kinase isoforms be targeted in cancer?
51. Jimenez, C.; Jones, D.R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J.L.; R.-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S.G.; Albar, J.P.; Gaspar, M.L.; Diez, E.; Marcos, M.A.R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A.C. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase.
52. Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R.A. *Leukemia* 2002, 16, 894-901. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO).
53. Kang, S.; Bader, A.G.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 802-807. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic.
54. Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 1289-1294. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase.
55. Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M.D. *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer.
56. Kim, A.H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T.F.; Chao, M.V. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1.
57. Kim, D.; Dan, H.C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S.V.; Cheng, J.Q. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance.
58. Klippel, A.; Kavanaugh, W.M.; Pot, D.; Williams, L.T. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-344. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain.
59. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciana, P.; Downward, J.; Parker, P.J. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras.
60. Kops, G.J.P.L.; De Ruiter, N.D.; De Vries-Smits, A.M.M.; Powell, D.R.; Bos, J.L.; Burgering, B.M.T. *Nature* 1999, 398, 630-634. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B.
61. Lee, J.T., Jr.; Steelman, L.S.; McCubrey, J.A. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells.
62. Lee, J.W.; Soung, Y.H.; Kim, S.Y.; Lee, H.W.; Park, W.S.; Nam, S.W.; Kim, S.H.; Lee, J.Y.; Yoo, N.J.; Lee, S.H. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas.
63. Lemmon, M.A. *Traffic* 2003, 4, 201-213. Phosphoinositide recognition domains.
64. Levine, D.A.; Bogomolny, F.; Yee, C.J.; Lash, A.; Barakat, R.R.; Borgen, P.I.; Boyd, J. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers.
65. Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S.I.; Puc, J.; Miliareis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S.H.; Giovanella, B.C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M.H.; Parsons, R. *Science* 1997, 275, 1943-1947. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer.
66. Li, V.S.W.; Wong, C.W.; Chan, T.L.; Chan, A.S.W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S.T.; Leung, S.Y. *BMC Cancer* 2005, 5, 29. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma.
67. Li, Y.-L.; Tian, Z.; Wu, D.-Y.; Fu, B.-Y.; Xin, Y. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11, 285-288. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN in gastric cancer and precancerous lesions.
68. Liao, Y.; Hung, M.-C. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis.
69. Liu, P.; Cheng, H.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009, 8, 627-644. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer.
70. Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J.S.; Heidaran, M.A. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF.
71. Lopez, P.F.; Sippy, B.D.; Lambert, H.M.; Thach, A.B.; Hinton, D.R. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855-868. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes.
72. Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J.M.; Yang, D.-M.; Yang, W.K.; Shen, C.-Y. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer.
73. Mayo, L.D.; Dixon, J.E.; Durden, D.L.; Tonks, N.K.; Donner, D.B. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489.

PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy.

74. Momand, J.; Wu, H.-H.; Dasgupta, G. *Gene* 2000, 242, 15-29. MDM2 - master regulator of the p53 tumor suppressor protein.

75. Motti, M.L.; De Marco, C.; Califano, D.; Fusco, A.; Viglietto, G. *Cell Cycle* 2004, 3, 1074-1080. Akt-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer.

76. Myers, M.P.; Pass, I.; Batty, I.H.; Van Der Kaay, J.; Stolarov, J.P.; Hemmings, B.A.; Wigler, M.H.; Downes, C.P.; Tonks, N.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 13513-13518. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function.

77. Nagata, Y.; Lan, K.-H.; Zhou, X.; Tan, M.; Esteva, F.J.; Sahin, A.A.; Klos, K.S.; Li, P.; Monia, B.P.; Nguyen, N.T.; Hortobagyi, G.N.; Hung, M.-C.; Yu, D. *Cancer Cell* 2004, 6, 117-127. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients.

78. Naito, A.T.; Akazawa, H.; Takano, H.; Minamino, T.; Nagai, T.; Aburatani, H.; Komuro, I. *Circ. Res.* 2005, 97, 144-151. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling.

79. Nema, S.; Washkuhn, R.J.; Brendel, R.J. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1997, 51, 166-171. Excipients and their use in injectable products.

80. Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma.

81. Ogawara, Y.; Kishishita, S.; Obata, T.; Isazawa, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, K.; Masuyama, N.; Gotoh, Y. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 21843-21850. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53.

82. Oki, E.; Kakeji, Y.; Baba, H.; Tokunaga, E.; Nakamura, T.; Ueda, N.; Futatsugi, M.; Yamamoto, M.; Ikebe, M.; Maehara, Y. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 21, 814-818. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphate and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer.

83. Olson, J.M.; Hallahan, A.R. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy.

84. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer.

85. Pastorino, J.G.; Tafani, M.; Farber, J.L. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositol-3-OH kinase-dependent pathway.

86. Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payastre, B. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases.

87. Phillips, W.A.; St. Clair, F.; Munday, A.D.; Thomas, R.J.S.; Mitchell, C.A. *Cancer* 1998, 83, 41-47. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors.

88. Philp, A.J.; Campbell, I.G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S.P.; Whitehead, R.H.; Thomas, R.J.S.; Phillips, W.A. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors.

89. Powell, M.F.; Nguyen, T.; Baloian, L. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1998, 52, 238-311. Compendium of excipients for parenteral formulations.

90. Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M.M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W.F.; Dodge, J. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-2423. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase.

91. Lu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo.

92. Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850-24855. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells.

93. Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S.A. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction.

94. Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 9185-9189. The phosphatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors.

95. Romashkova, J.A.; Makarov, S.S. *Nature* 1999, 401, 86-90. NF- κ B is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signalling.

96. Saal, L.H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J.S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma.

97. Samuels, Y.; Diaz, L.A., Jr.; Schmidt-Kittler, O.; Cummins, J.M.; DeLong, L.; Cheong, I.; Rago, C.; Huso, D.L.; Lengauer, C.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V.E. *Cancer Cell* 2005, 7, 561-573. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells.

98. Samuels, Y.; Ericson, K. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82. Oncogenic PI3K and its role in cancer.

99. Samuels, Y.; Wang, Z.; Bardelli, A.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Yan, H.; Gazdar, A.; Powell, S.M.; Riggins, G.J.; Willson, J.K.V.; Markowitz, S.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V.E. *Science* 2004, 304, 554. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers.

100. Scheid, M.P.; Maignani, P.A.; Woodgett, J.R. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B.

101. Schultz, R.M.; Merriman, R.L.; Andis, S.L.; Bonjouklian, R.; Grindey, G.B.; Rutherford, P.G.; Gallegos, A.;

Massey, K.; Powis, G. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-1139. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin.

102. Segrelles, C.; Moral, M.; Lara, M.F.; Ruiz, S.; Santos, M.; Leis, H.; Garcia-Escudero, R.; Martinez-Cruz, A.B.; Martinez-Palacio, J.; Hernandez, P.; Ballestin, C.; Paramio, J.M. *Oncogene* 2006, 25, 1174-1185. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation.

103. Sekimoto, T.; Fukumoto, M.; Yoneda, Y. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip1.

104. Semba, S.; Itoh, N.; Ito, M.; Youssef, E.M.; Harada, M.; Moriya, T.; Kimura, W.; Yamakawa, M. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma.

105. Shayesteh, L.; Lu, Y.; Kuo, W.-L.; Baldocchi, R.; Godfrey, T.; Collins, C.; Pinkel, D.; Powell, B.; Mills, G.B.; Gray, J.W. *Nat. Genet.* 1999, 21, 99-102. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer.

106. Shekar, S.C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajothi, Cahill, S.M.; Girvin, M.E.; Backer, J.M. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit.

107. Silvestrini, R.; Zaffaroni, N.; Orlandi, L.; Oriana, S. *Stem Cells* 1993, 11, 528-535. In vitro cytotoxic activity of taxol and taxotere on primary cultures and established cell lines of human ovarian cancer.

108. Stahl, J.M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N.R.; Shanmugam, S.; Robertson, G.P. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma.

109. Stambolic, V.; Suzuki, A.; De La Pompa, J.L.; Brothers, G.M.; Mirtsos, C.; Sasaki, T.; Ruland, J.; Penninger, J.M.; Siderovski, D.P.; Mak, T.W. *Cell* 1998, 95, 29-39. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN.

110. Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* 2005, 5, 449-462. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells.

111. Steck, P.A.; Pershouse, M.A.; Jasser, S.A.; Yung, W.K.A.; Lin, H.; Ligon, A.H.; Langford, L.A.; Baumgard, M.L.; Hattier, T.; Davis, T.; Frye, C.; Hu, R.; Swedlund, B.; Teng, D.H.F.; Tavtigian, S.V. *Nat. Genet.* 1997, 15, 356-362. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers.

112. Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer.

113. Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution.

114. Strickley, R.G. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1999, 53, 324-349. Parenteral formulations of small molecules therapeutics marketed in the United States (1999). Частина I.

115. Su, J.D.; Mayo, L.D.; Donner, D.B.; Durden, D.L. *Cancer Res.* 2003, 63, 3585-3592. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment.

116. Tanaka, M.; Grossman, H.B. *Gene Therap.* 2003, 10, 1636-1642. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin.

117. Tang, E.D.; Nunez, G.; Barr, F.G.; Guan, K.-L. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 16741-16746. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt.

118. Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N.M.; Cowser, L.M.; Moodie, S.; Stokoe, D. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells.

119. Toker, A. *Cell Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779. Phosphoinositides and signal transduction.

120. Traer, C.J.; Foster, F.M.; Abraham, S.M.; Fry, M.J. *Bull. Cancer (Paris)* 2006, 93, E53-58. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies?

121. Vanhaesebroeck, B.; Leivers, S.J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P.C.; Woscholski, R.; Parker, P.J.; Waterfield, M.D. *Ann. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids.

122. Vanhaesebroeck, B.; Waterfield, M.D. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases.

123. Vivanco, I.; Sawyers, C.L. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer.

124. Vogt, P.K.; Gymnopoulos, M.; Hart, J.R. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009, 19, 12-17. PI 3-kinase and cancer: changing accents.

125. Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. *Human Mutation* 2005, 25, 322. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas.

126. Wee, S.; Lengauer, C.; Wiederschain, D. *Curr. Opin. Oncol.* 2008, 20, 77-82. Class IA phosphoinositide 3-kinase isoforms and human tumorigenesis: implications for cancer drug discovery and development.

127. West, K.A.; Castillo, S.S.; Dennis, P.A. *Drug Resist. Updates* 2002, 5, 234-248. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance.

128. Whyte, D.B.; Holbeck, S.L. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines.

129. Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145. Role

of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion.

130. Workman, P. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment.

131. Wu, G.; Xing, M.; Mambo, E.; Huang, X.; Liu, J.; Guo, Z.; Chatterjee, A.; Goldenberg, D.; Gollin, S.M.; Sukumar, S.; Trink, B.; Sidransky, D. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer.

132. Yap, D.B.; Hsieh, J.K.; Lu, X. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-37302. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation.

133. Yuan, T.L.; Cantley, L.C. *Oncogene* 2008, 27, 5497-5510. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme.

134. Yuan, Z.-q.; Feldman, R.I.; Sussman, G.E.; Coppola, D.; Nicosia, S.V.; Cheng, J.Q. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance.

135. Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. *Oncogene* 2004, 23, 786-794. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells.

136. Zhao, J.J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O.V.; Mikami, A.; Roberts, T.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. США* 2006, 103, 16296-16300. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation.

137. Zhichkin, P.; Fairfax, D.J.; Eisenbeis, S.A. *Synthesis* 2002, 720-722. A general procedure for the synthesis of 2-substituted pyrimidine-5-carboxylic esters.

138. Zhou, B.P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.H.; Hung, M.C. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells.

Всі публікації та патенти, наведені вище, включені в дану заявку шляхом посилання.