



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20131159 B1



HR P20131159 B1

(12) **PATENTNI SPIS**

(51) MKP:

C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta:

01.11.2019.

(21) Broj prijave patenta: P20131159A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 04.12.2013.

(43) Datum objavljivanja prijave patenta u HR: 23.05.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP03/010377

Datum podnošenja međunarodne prijave 18.09.2003.

(87) Broj međunarodne objave: WO 04/029055

Datum međunarodne objave 08.04.2004.

(31) Broj prve prijave: 02021861.6 (32) Datum podnošenja prve prijave: 30.09.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: P20050375A 27.4.2005.

(73) Nositelj patenta:

**Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789
Monheim, DE**

(72) Izumitelj:

**Mitsuyuki Shimada, 4-7-905, Kyobatejikatahigashigawa-cho, Nara-shi,
Nara 630-8323, JP**

Toshiki Murata, 1-3-501, Nakano-cho, Ikoma-shi, Nara 630-0267, JP

**Kinji Fuchikami, 7-1-8-A 103, Umemidai, Kizu-cho, Soraku-gun, Kyoto
619-0215, JP**

**Hideki Tsujishita, 1-37-2-522, Seikadai, Seika-cho, Soraku-gun, Kyoto
619-0238, JP**

**Naoki Omori, 1-4-8-A 102, Umemidai, Kizu-cho, Soraku-gun, Kyoto 619-
0213, JP**

Issei Kato, 17-3-202, Surugamachi, Nara-shi, Nara 630-8357, JP

Mami Miura, 1-1365-3-202, Daiwa-cho, Gakuen, Nara 631-0041, JP

**Klaus Urbahns, 6-3-1-301, Kusugaoka-cho, Nada-ku, Kobe-shi, Hyogo
657-0024, JP**

**Florian Gantner, 1-5-40-302, Dogashiba, Tennoji-ku, Osaka-shi, Osaka
543-0033, JP**

**Kevin Bacon, 5-15-912, Koyo-cho Naka, Higashinada-ku, Kobe-shi,
Hyogo 658-0032, JP**

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb; HR

(54) Naziv izuma:

TALJENI AZOL-PIRIMIDIN DERIVATI

HR P20131159 B1

OPIS IZUMA**Tehničko polje**

- 5 Ovaj izum se odnosi na nove taljene azolpirimidin derivate, procese pripreme njega i farmaceutske pripravke koji sadržavaju takve derivate. Taljeni azolpirimidin derivati ovog izuma izlažu povećanje jakosti za fosfatidilinositol-3-kinas (PI3K) inhibiciju, posebno za PI3K- γ inhibiciju i može se upotrijebiti za profilaksis i liječenje bolesti povezanih sa PI3K i naročito sa PI3K- γ aktivnosti.
- 10 Specifičnije, taljeni azolpirimidin derivati ovog izuma su korisni za liječenje i profilaksis bolesti kao što slijedi: razdražljivi i imunoregulatorni poremećaji, kao astma, atopični dermatitis, rinitis, alergične bolesti, kronične smetnje plućne bolesti (COPD), septični šok, bolesti zgloba, autoimune patologije kao reumatoidni artritis, i Gravesova bolest, rak, miokardijalni kontrakcijski poremećaji, zakazivanje srca, tromboembolizam, išemija, i ateroskleroza.
- 15 Spojevi ovog izuma su također korisni za plućni visoki tlak, zakazivanje bubrega, srčanu hipertrofiju, kao i neurodegenerative poremećaje kao Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest, dijabetes i žarišnu išemiju, budući da su bolesti također povezane sa PI3K aktivnost u ljudski ili životinjski predmet.

Opis stanja tehnike

- 20 Signal transdukcijskih staza pokrenuti iz kemoatrakcijskih receptora su razmatrani da budu važni ciljevi u kontroli pokretnosti leukocita kod razdražljivih bolesti. Trgovina leukocita je kontrolirana sa kemoatrakcijskim faktorima koji aktiviraju heterotrimerični G-protein spojenih receptora (GPCRs) i time pokreću složenu raznolikost nizvodne unutarstanične događaje. Signal transdukcijski kod jedne od staza, koji rezultira u mobilizaciju unutarstanične slobodne
- 25 Ca^{2+} , citoskeletal reorganizacija, i smjer kretanja ovisi o lipid-derivaciji drugih glasnika proizvedenim sa fosfoinositid 3-kinas (PI3K) aktivnost [1,2].

- PI3K fosforilati D3-hidroksil položaj membrane fosfolipida fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat ($\text{PtdIns}(4,5)\text{P}_2$) da proizvodi fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfat ($\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$). Temeljenjem na specifičnost supstrata i strukturu proteina, PI3K
- 30 porodice sadrži tri klase [4-6]. Naročit interes u migraciji leukocita je klasa I PI3Ks, gdje su svi angažirani u receptor-potaknutom razdražljivim staničnim odgovorima i koji su dalje podjeljeni u subklase IA ($\text{p110}\alpha$, β , δ) i IB ($\text{p110}\gamma$).

- Klasa IA enzima ($\text{p110}\alpha$, β , δ) udružena sa p85 adapter subunit, koji sadrži dvije SH2 domene, da tvore heterodimeričan kompleks. Ovaj kompleks je sposoban da prepozna fosfotirosin YxxM motifs, rezultirajući u udruženje sa receptor
- 35 tirosin kinas i slijedeća aktivacija enzima kroz receptor tirosin kinas [1, 2]. Klasa IA podtipovi su razmatrani da budu udruženi sa stanicom razmnožavanja i karcinogenesis. IA podtipovi vezani da aktiviraju ras onkogen, koji je pronađen kod većine rakova, da izraze njihovu enzim aktivnost. Također je pronađeno da oba $\text{p110}\alpha$ i β igraju važnu ulogu kod rasta ljudskog raka [3].

- 40 Klasa IB ($\text{p110}\gamma$) enzima, čija ekspresija je uglavnom ograničena leukocitima, je aktivirana pomoću G protein $\beta\gamma$ kompleksa, i nizvodne funkcije od sedam transmembrana kemoatraktant receptora [7-9]. p101 adapter protein, koji snosi ne sličnost bilo kojem drugom poznatom proteinu, je bitan za G protein $\beta\gamma$ prijemljiviji od $\text{p110}\gamma$ (PI3K γ). [10-12].

- Nedavne studije kod miševa s pomanjkanjem funkcionalnog PI3K γ (PI3K γ -/- miševi), koji su vitalan, plodan, i pokazani
- 45 normalni životni vijek kod spretnosti konvencionalnog miša, imaju otkriveno da neutrofili su nesposobni da proizvedu $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ kad stimulira sa GPCR agonistima kao fMLP, C5a ili IL-8. Ovo demonstrira da PI3K γ je dno PI3K da je spojen ovim GPCR u ovim stanicama [13-16]. Nadalje, $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ -ovisna aktivacija proteina kinas B (PKB) je također odsutna u ovim neutrofilima, dok PKB još može biti aktiviran pomoću GM-CSF ili IgG/C3b-presvučen zimosanom putem bilo $\text{p110}\alpha$, β ili δ . U isto vrijeme, G-protein-posredni odgovori kao PLC β aktivacija su čitavi.
- 50 PI3K γ -/- miševi pokazuju oštećenje razvoja timocita i porast u neutrofili, monociti, i eosinofili populaciji [14]. Nadalje, neutrofili i makrofagi izolirani iz PI3K γ -/- miševi izlažu ozbiljne defekte kod migracija i dišna prsnuća u odgovoru GPCR agonistima i kemotaktičnim agentima [14,16]. Ekspresija PI3K γ je također ispitivana kod transgeničnih miševa ekspresijom zeleno svjetlucaog proteina (GFP) pod kontrolom endogenousa PI3K γ promotera. GFP je otkriven u slezeni i stanicama kosti s moždinom, i neutrofili, sugeriraju da ekspresija PI3K γ je ograničena hematopoietičnim
- 55 stanicama [15]. Kolektivno, klasa IB fosfoinositid 3-kinas PI3K γ doima se da pivotal u kontroli trgovine leukocita i prema tome razvoj izotip-selektivnog inhibitora PI3K γ treba biti zanimljiva anti-razdražljiva strategija.

Hipertrofični odgovori mogu biti inicirani pomoću PI3K signaliziranja staza. Trenutačno nova objavljena istaživanja koja identificiraju funkciju za PTEN- PI3K γ stazu u modulaciji mišića srca kontrakcije. Međutim PI3K α posreduje

prepravak u veličinama stanica viđenim za vrijeme srčane hipertrofije sve do zakazivanja srca, PI3K γ djeluju kao negativan regulator srčane kontrakcije.

PTEN je dvostruki-specifični protein fosfatas nedavno impliciran kao fosfoinositid fosfatas u signaliziranju umnožavanja stanica. Tumor supresor PTEN je pokazan defosforilatu fosfatidilinositolu 3,4,5-trifosfata (PIP3) koji je važan drugi glasnik specifičnog stvaranja pomoću djelovanja PI3K. PTEN reducira razine PIP3 unutar stanica i antagonizira PI3K signalizira posredne stanice. Ovo je također izvještava da ekspresija dominantnog-negativnog PTEN u kardiomiocitima štakora u tkivo kulture rezultira u hipertrofiju.

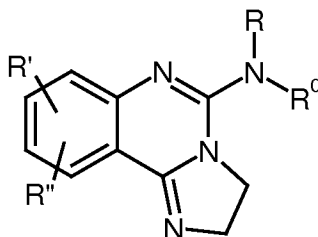
PI3K γ modulira polaznu liniju cAMP razina i kontrolira kontrakciju u stanicama. Ova studija također pokazuje da prepravci u polaznoj liniji cAMP razine pridonose porastu kontrakcije kod mutant miševa [17].

Zato, ovi rezultati istraživanja pokazuju da PI3K γ je upleten u miokardialnim kontrakcijama i zato će inhibitori biti moguća liječenja zakrčenosti zakazivanja srca, išemije, plućnog visokog tlaka, zakazivanja bubrega, srčane hipertrofije, ateroskleroze, tromboembolizma, i dijabetesa.

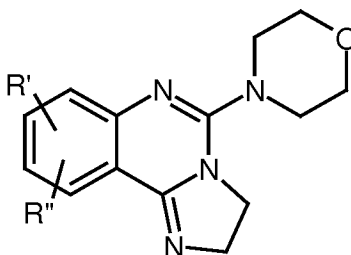
Inhibitor od PI3K, koji je očekivan da blokira signaltransdukciju iz GPCR i aktivaciju raznolikih imunih stanica, treba imati široki anti-razdražljivi profil sa mogućnošću za liječenje razdražljivih i imunoregulatornih poremećaja, [2] uključujući astmu, atopični dermatitis, rinitis, alergične bolesti, kronične smetnje plućne bolesti (COPD), septični šok, bolesti zglobova, autoimuna patologija kao reumatoidni artritis, i Gravesova bolest, dijabetes, rak, miokardialni kontrakcijski poremećaji, tromboembolizam [18], i ateroskleroza.

Neki PI3-kinas inhibitori su identificirani: wortmannin, originalno izoliran kao fungalni toksin iz *Penicillium wortmannii* [19], blizu povezan sa ali manje dobro karakteriziran demetoksiviridin i LY294002, morfolino derivativ od širokog-spektra kinas inhibitor kvercetin [20].

US 3644354 otkriva 5-supstituirani 2,3, dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolini prikazivani pomoću generalne formule:



u kojem R i R⁰ su nezavisni, vodik, sniženi alkil, sniženi alkenil; R' i R'' su nezavisni, vodik, halogen, sniženi alkil, sniženi alkoksi ili



kao hipotenzivni agenti i koronarni dilatatori

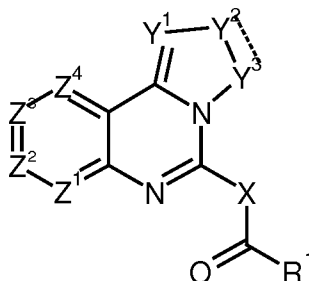
Međutim, nijedna od otkrivenih referenci taljenog azolpirimidina kao, ali ni limitirana na, azol-kuinazolin, azol-piridopirimidin, azol-pirimidopirimidin, azol-pirimidopiridazin, azol-pirimidotriazin, azol-pteridin, azol-pirimidotetrazin i drugi derivati imajući acilatni amin ili -CR⁵R⁶-C(O)- (R⁵ je vodik ili C₁₋₆ alkil i R⁶ je halogen, vodik, ili C₁₋₆ alkil) linker kod 5 ili 6 položaja od taljenog azolpirimidina također imajući PI3K inhibitor aktivnosti.

Razvoj spoja koji je koristan za liječenje i profilaksis razdražljivosti, raka i/ili miokardialne kontrakcijske poremećaje udružene sa PI3K aktivnosti su još željeni.

Sažetak izuma

Kao rezultat opsežnih studija na kemijskim modifikacijama taljenog azolpirimidin derivata, sadašnji izumitelji su pronašli da spojevi nove kemijske strukture koji se odnose na ovaj izum imaju PI3K inhibitor aktivnosti i naročito imaju PI3K- γ inhibitor aktivnosti. Ovaj izum je izvršen temeljenjem na ovim otkrićima.

Ovaj izum osigurava novost taljenog azolpirimidin derivata formule (I) njihove tautomerične i stereoizomerične forme, i soli od toga.



u kojem
X predstavlja CR^5R^6 ili NH;

Y^1 predstavlja CR^3 ili N;

Kemijska veza između Y^2 i Y^3 predstavlja pojedinačnu vezu ili dvostruku vezu,
sa uvjetom da kad Y^2 i Y^3 predstavlja dvostruku vezu,

Y^2 i Y^3 nezavisno predstavlja CR^4 ili N, i

kad Y^2 i Y^3 predstavlja pojedinačnu vezu, Y^2 i Y^3 nezavisno predstavlja CR^3R^4 ili NR^4 ;

Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 nezavisno predstavlja CH, CR^2 ili N;

R^1 predstavlja aril izborno ima 1 do 3 supstituenta izabranih iz R^{11} , C_{3-8} cikloalkil izborno ima 1 do 3 supstituenta izabranih iz R^{11} ,

C_{1-6} alkil izborno supstituiran sa aril, heteroaril, C_{1-6} alkoksaril, ariloksi, heteroariloksi ili jedan ili više halogena, C_{1-6} alkoksi izborno supstituiran sa karboksi, aril, heteroaril, C_{1-6} alkoksaril, ariloksi, heteroariloksi ili jedan ili više halogena,

ili

3 do 15 član mono- ili bi-cikličnog heterocikličnog prstena koji je zasićen ili nezasićen, i ima ima 1 do 3 heteroatoma izabranih iz grupe koja se sastoji od N, O i S, i izborno ima 1 do 3 supstituenta izabranih iz R^{11}

u kojem

R^{11} predstavlja

halogen, nitro, hidroksi, ciano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(formil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} alkansulfonil) amino, N-(karboksi C_{1-6} alkil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino, N-[N,N-di(C_{1-6} alkil)amino metilen]amino, N-[N,N-di(C_{1-6} alkil)amino (C_{1-6} alkil)metilen]amino, N-[N,N-di(C_{1-6} alkil)amino C_{2-6} alkenil]amino, aminokarbonil, N-(C_{1-6} alkil)aminokarbonil, N,N-di(C_{1-6} alkil)aminokarbonil, C_{3-8} cikloalkil, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkansulfonil, sulfamoil, C_{1-6} alkoksikarbonil, N-arilamino u kojem navedeni dio arila izborno ima 1 do 3 supstituenta izabrani iz R^{101} , N-(aril C_{1-6} alkil)amino u kojem navedeni dio arila izborno ima 1 do 3 supstituenta izabrani iz R^{101} , aril C_{1-6} alkoksikarbonil u kojem navedeni dio arila izborno ima 1 do 3 supstituenta izabrani iz R^{101} , C_{1-6} alkil izborno supstituiran sa mono-, di- ili tri- halogen, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino ili N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, C_{1-6} alkoksi izborno supstituiran sa mono-, di- ili tri- halogen, N-(C_{1-6} alkil)sulfonamid, ili N-(aril)sulfonamid,

ili

5 do 7 član zasićenog ili nezasićenog prstena imajući 1 do 3 heteroatoma izabranih iz grupe koja se sastoji od O, S i N, i izborno imaju 1 do 3 supstituenta izabrani iz R^{101}

u kojem

R¹⁰¹ predstavlja halogen, karboksi, amino, N-(C₁₋₆ alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, aminokarbonil, N-(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, N,N-di(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, piridil,

C₁₋₆ alkil izbornu supstituiran sa ciano ili mono- di- ili tri- halogen,

ili

C₁₋₆alkoksi izbornu supstituiran sa ciano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆ alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, aminokarbonil, N-(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, N,N-di(C₁₋₆alkil)aminokarbonil ili mono-, di- ili tri- halogen;

R² predstavlja hidroksi, halogen, nitro, ciano, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksiC₁₋₆alkil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, C₁₋₆ aciloksi, aminoC₁₋₆ aciloksi, C₂₋₆alkenil, aril, 5-7 član zasićenog ili nezasićenog heterocikličnog prstena imajući 1 do 3 heteroatoma izabranih iz grupe koja se sastoji od O, S i N, i izbornu supstituiran sa hidroksi, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, okso, amino, amino C₁₋₆alkil, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆ acil)amino, N-(C₁₋₆alkil)carbonilamino, fenil, fenil C₁₋₆ alkil, karboksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, aminokarbonil, N-(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, ili N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, -C(O)- R²⁰

u kojem

R²⁰ predstavlja C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆ acil)amino, ili 5-7 član zasićenog ili nezasićenog heterocikličnog prstena imajući 1 do 3 heteroatoma izabranih iz grupe koja se sastoji od O, S i N, i izbornu supstituiran sa C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, okso, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆ acil)amino, fenil, ili benzil,

C₁₋₆ alkil izbornu supstituiran sa R²¹,

ili

C₁₋₆ alkoksi izbornu supstituiran sa R²¹,

u kojem

R²¹ predstavlja ciano, mono-, di ili tri- halogen, hidroksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksiC₁₋₆ alkil) amino, N- (halofenilC₁₋₆ alkil) amino, amino C₂₋₆ alkilenil, C₁₋₆ alkoksi, hidroksiC₁₋₆ alkoksi, -C(O)- R²⁰¹, -NHC(O)- R²⁰¹, C₃₋₈cikloalkil, izoindolino, ftalimidil, 2-okso-1,3-oksazolidinil, aril ili 5 ili 6 član zasićenog ili nezasićenog heterocikličnog prstena imajući 1 do 4 heteroatoma izabranih iz grupe koja se sastoji od O, S i N, i izbornu supstituiran sa hidroksi, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkoksikarbonil, hidroksi C₁₋₆ alkoksi, okso, amino, aminoC₁₋₆alkil, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆ acil)amino, ili benzil,

u kojem

R²⁰¹ predstavlja hidroksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N- (halofenilC₁₋₆ alkil) amino, C₁₋₆alkil, aminoC₁₋₆ alkil, aminoC₂₋₆ alkilenil, C₁₋₆ alkoksi, 5 ili 6 član zasićenog ili nezasićenog heterocikličnog prstena imajući 1 do 4 heteroatoma izabranih iz grupe koja se sastoji od O, S i N, i izbornu supstituiran sa hidroksi, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ alkoksikarbonil, hidroksiC₁₋₆ alkoksi, okso, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆ acil)amino ili benzil;

R³ predstavlja vodik, halogen, aminocarbonil, ili C₁₋₆ alkil izbornu supstituiran sa aril C₁₋₆ alkoksi ili mono-, di- ili tri- halogen;

R⁴ predstavlja vodik ili C₁₋₆ alkil;

R⁵ predstavlja vodik ili C₁₋₆ alkil; i
R⁶ predstavlja halogen, vodik ili C₁₋₆ alkil.

Spojevi ovog izuma prikazuju PI3K inhibitor aktivnosti i PI3K-γ inhibitor aktivnosti. Oni su, dakle, odgovarajući za proizvodnju lijeka ili medicinskog sastava, što može biti korisno za liječenje i profilaksis PI3K i/ili PI3K-γ povezanih

bolesti za primjer, razdražljivi i imunoregulatorni poremećaji, kao astma, atopični dermatitis, rinitis, alergične bolesti, kronična smetnja plućne bolest (COPD), septični šok, bolesti zgloba, autoimune patologije kao reumatoidni artritis, i Gravesova bolest, miokardialne kontrakcijske poremećaje, zakazivanje srca, tromboembolizam, išemija, srčani hipertrofiju, ateroskleroza i rak kao rak kože, rak mjehura, rak dojki, rak maternice, rak jajnika, rak prostate, rak pluća, rak debelog crijeva, rak gušterača, bubrežni rak, želučani rak, tumor mozga, leukemija, itd.

Spojevi ovog izuma su također korisni za liječenje plućnog visokog tlaka, zakazivanje bubrega, Huntingtonsova korea i srčana hipertrofija, kao i neurodegenerativni poremećaji kao Parkinsonsova bolest, Alzheimerova bolest, dijabetes i žarišna išemija, budući da bolesti također povezanih sa PI3K aktivnosti kod ljudskih ili životinjskih subjekata.

Ovaj izum također osigurava metodu za liječenje ili sprečavanje poremećaja ili bolesti udružene sa PI3K aktivnosti, posebno sa PI3K- γ aktivnosti, u ljudskih ili životinjskih subjekata, sadržavajući davanje navedenim subjektima terapijskih djelotvorne količine taljenih azolpirimidin derivativa prikazanih u formuli (I), njihove tautomerične i stereoizomerične forme, ili fiziološki prihvatljive soli od toga.

Nadalje ovaj izum osigurava uporabu taljeni azolpirimidin derivativa pokazanih u formuli (I), njihove tautomerične i stereoizomerične forme, ili fiziološki prihvatljive soli od toga kod pripreme lijeka.

U jednom utjelovljenju, ovaj izum osigurava taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njihove tautomerične i stereoizomerične forme, ili soli od toga ;
u kojem

X predstavlja CR^5R^6 ili NH;

Y^1 predstavlja CR^3 ili N;

Kemijska veza između Y^2 i Y^3 predstavlja pojedinačnu vezu ili dvostruku vezu, sa uvjetom da kad Y^2 i Y^3 predstavlja dvostruku vezu, Y^2 i Y^3 nezavisno predstavlja CR^4 ili N, i kad Y^2 i Y^3 predstavlja pojedinačnu vezu, Y^2 i Y^3 nezavisno predstavlja CR^3R^4 ili NR^4 ;

Z^1, Z^2, Z^3 i Z^4 nezavisno predstavlja CH, CR^2 ili N;

R^1 predstavlja C_{1-6} alkil izborno supstituiran sa mono-, di- ili tri- halogen, fenil, metoksi fenil, fenoksi, ili tienil, C_{1-6} alkoksi izborno supstituiran sa mono-, di- ili tri- halogen, fenil, metoksi fenil, fenoksi, ili tienil,

Ili

jednu od sljedećih karbocikličnih i heterocikličnih prstenova izabranih iz grupe koja se sastoji od ciklopropil, cikloheksil, piperidinil, piperazinil, pirolil, pirazolil, furil, tienil, tiazolil, izotiazolil, oksazolil, izoksazolil, imidazolil, izoimidazolil, pirazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,5-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,2,3-oksadiazolil, 1,2,4-oksadiazolil, 1,2,5-oksadiazolil, 1,3,4-oksadiazolil, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, 1,2,5-triazole, 1,3,4-triazole, fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, 1-benzotiofenil, benzotiazolil, benzimidazolil, 3H-imidazo[4,5-b]piridinil, benzotriazolil, indolil, indazolil, imidazo[1,2-a]piridinil, kuinolinil, i 1,8- naftiridinil,

u kojem

navedeni karbociklični i heterociklični prstenovi izborno supstituirani sa 1 do 3 supstituenata izabranih iz grupe koja se sastoji od hidroksi, halogen, nitro, ciano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N[N,N-di(C_{1-6} alkil)amino metilen]amino, N[N,N-di(C_{1-6} alkil)amino (C_{1-6} alkilen)metilen]amino, N-[N,N-di(C_{1-6} alkil)amino C_{2-6} alkenil]amino, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkansulfonil, sulfamoil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil C_{1-6} alkoksikarbonil, tiazolil izborno supstituiran sa piridil, piperazinil izborno supstituiran sa C_{1-6} alkil ili C_{1-6} alkoksi

i C_{1-6} alkil izborno supstituiran sa mono-, di- ili tri- halogen;

R^2 predstavlja hidroksi, halogen, nitro, ciano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} -alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} -alkil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, C_{2-6} alkenil, C_{1-6} alkoksikarbonil, aminokarbonil, C_{1-6} aciloksi, amino C_{1-6} aciloksi, furil, morfolino, fenil, piperidino, aril,

pirolidinil izorno supstituiran sa C₁₋₆acilamino,
piperidino izorno supstituiran sa hidroksi, C₁₋₆ alkil, karboksi, aminokarbonil, N-(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, ili N,N-di(C₁₋₆alkil)aminokarbonil,

5 piperazinil izorno supstituiran sa C₁₋₆ alkil,

C₁₋₆ alkil izorno supstituiran sa ciano, mono-, di- ili tri- halogen, hidroksi, amino, N-(C₁₋₆-alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, C₃₋₆ cikloalkil, tetrazolil, tetrahidropiranil, morfolino, ftalimidil, 2-okso-1,3oksazolidinil, fenil, -C(O)- R²⁰¹,

10 pirolidinil izorno supstituiran sa C₁₋₆acilamino,

piperidino izorno supstituiran sa hidroksi, C₁₋₆ alkil, karboksi, aminokarbonil, N-(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, ili N,N-di(C₁₋₆alkil)aminokarbonil,

15 ili piperazinil izorno supstituiran sa C₁₋₆ alkil,
u kojem

R²⁰¹ predstavlja hidroksi, amino, N-(C₁₋₆-alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(halobenzil)amino, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, tetrazolil, tetrahidropiranil, morfolino,

20 pirolidinil izorno supstituiran sa C₁₋₆acilamino, piperidino izorno supstituiran sa

hidroksi, C₁₋₆ alkil, karboksi, aminokarbonil, N-(C₁₋₆alkil)amino karbonil, ili N,N-di(C₁₋₆alkil)aminokarbonil,

25 ili
piperazinil izorno supstituiran sa C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi izorno supstituiran sa ciano, mono-, di- ili tri- halogen, hidroksi, C₁₋₆alkoksi, hidroksi C₁₋₆ alkoksi, amino, N-(C₁₋₆-alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, pirolil, tetrazolil, tetrahidropiranil, morfolino, ftalimidil, 2-okso-1,3oksazolidinil, fenil, -C(O)- R²⁰¹,

30 pirolidinil izorno supstituiran sa C₁₋₆acilamino, piperidino izorno supstituiran sa hidroksi, C₁₋₆ alkil, karboksi, aminokarbonil, N-(C₁₋₆-alkil)aminokarbonil, ili N,N-di(C₁₋₆alkil)aminokarbonil,

ili

35 piperazinil izorno supstituiran sa C₁₋₆ alkil,

u kojem

40 R²⁰¹ predstavlja hidroksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(halobenzil)amino, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆alkoksi, amino C₂₋₆ alkilenil, tetrazolil, tetrahidropiranil, morfolino, pirolidinil izorno supstituiran sa C₁₋₆acilamino, piperidino izorno supstituiran sa hidroksi, C₁₋₆ alkil, karboksi, aminokarbonil, N-(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, ili N,N-di(C₁₋₆alkil)aminokarbonil,

ili

45 piperazinil izorno supstituiran sa C₁₋₆alkil;

R³ predstavlja vodik, halogen, C₁₋₆ alkil izorno supstituiran sa aminokarbonil, arilC₁₋₆ alkoksi, ili mono-, di- ili tri-halogen;

50 R⁴ predstavlja vodik ili C₁₋₆ alkil;

R⁵ predstavlja vodik ili C₁₋₆ alkil; i

55 R⁶ predstavlja vodik, halogen ili C₁₋₆ alkil.

U drugom utjelovljenju, ovaj izum osigurava taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njihove tautomerične i stereoisomerične forme, ili soli od toga ;
u kojem

60 X predstavlja CR⁵R⁶ ili NH;

Y^1 predstavlja N;

Y^2 i Y^3 predstavlja CR^3R^4 ;

5 Kemijska veza između Y^2 — Y^3 predstavlja pojedinačnu vezu.

Z^4 predstavlja CH;

Z^1 , Z^2 i Z^3 nezavisno predstavlja CH, CR^2 ili N;

10 R^1 predstavlja ciklopropil, ciklopentil, cikloheksil, 2-furil, 3-furil, imidazolil, pirimidinil, piridazinil, piperazinil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,3-benzotiazolil, kuinolil, 3H-imidazo[4,5-b]piridinil, 1H-pirol-2-il izborna supstituiran sa C_{1-6} alkil, 1H-pirol-3-il izborna supstituiran sa C_{1-6} alkil, pirazolil izborna supstituiran sa 1 ili 2 C_{1-6} alkil, izoksazolil izborna supstituiran sa 1 ili 2 C_{1-6} alkil, 2-tienil izborna supstituiran sa kloro, nitro, ciano, ili C_{1-6} alkil, 3-tienil izborna supstituiran sa kloro, nitro, ciano, ili C_{1-6} alkil, piperidinil izborna supstituiran sa C_{1-6} alkoksikarbonil, ili benzil-oksi-karbonil, fenil izborna supstituiran sa 1 do 3 supstituenata izabranih iz grupe koja se sastoji od fluoro, kloro, hidroksi, nitro, ciano, karboksi, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkoksikarbonil, amino, N-(C_{1-6} alkil)-amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)-amino, N-(formil)-N- C_{1-6} alkil amino, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkansulfonil, sulfamoil, pirolil, imidazolil, pirazolil, i piperazinil izborna supstituiran sa C_{1-6} alkil,

piridil izborna supstituiran sa 1 ili 2 supstituenata izabranih iz grupe koja se sastoji od kloro, hidroksi, karboksi, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkiltio, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(C_{1-6} alkane)sulfonil amino, N[N,N-di(C_{1-6} alkil)amino metilen]amino, i C_{1-6} alkil izborna supstituiran sa tri halogen,

25 pirazinil izborna supstituiran sa C_{1-6} alkil, 1,3-tiazolil izborna supstituiran sa 1 ili 2 supstituenata izabranih iz grupe koja se sastoji od C_{1-6} alkil, piridil i N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino,

indolil izborna supstituiran sa C_{1-6} alkil,

30 benzimidazolil izborna supstituiran sa C_{1-6} alkil ili tri-halo C_{1-6} alkil,

1,2,3-benzotriazolil izborna supstituiran sa C_{1-6} alkil,

35 1,8-naftiridinil izborna supstituiran sa C_{1-6} alkil izborna supstituiran sa tri halogen,

C_{1-6} alkil izborna supstituiran sa tri- halogen, fenil, fenoksi, ili tienil,

ili

40 C_{1-6} alkoksi izborna supstituiran sa fenil, fenoksi, ili tienil;

R^2 predstavlja fluoro, kloro, bromo, hidroksi, nitro, vinil, ciano, amino, aminoacetoksi, N-(C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, 2-furil, piperidino, morfolino, fenil, pirolidinil izborna supstituiran sa acetamido, piperidino izborna supstituiran sa hidroksi, piperazinil izborna supstituiran sa metil, benzil, C_{1-6} alkoksikarbonil, ili aminokarbonil,

C_{1-6} alkil izborna supstituiran sa ciano, tri-fluoro, karboksi, metoksikarbonil, aminokarbonil, tert-butoksikarbonil, tetrahidropirasil, ili morfolino,

50 C_{1-6} alkoksi izborna supstituiran sa hidroksi, ciano, metoksi, metoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, karboksi, aminoacetil, dimetilamino, aminokarbonil, metilaminokarbonil, dimetilaminokarbonil, isopropilaminokarbonil, fluorobenzilaminokarbonil, ciklo-propil, pirolidinil, piperidino, tetrahidropirasil, morfolino, morfolinokarbonil, 2-okso-1,3-oksazolidin-4-il, ftalimid-N-il, ili hidroksi C_{1-6} alkileneoksi,

55 R^3 predstavlja vodik;

R^4 predstavlja vodik;

60 R^5 predstavlja vodik; i

R^6 predstavlja vodik.

U drugom utjelovljenju, ovaj izum osigurava taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njihove tautomerične i stereoizomerične forme, ili soli od toga ;

X predstavlja CR^5R^6 ili NH;

Y^1 predstavlja N;

Y^2 i Y^3 predstavlja CR^3R^4 ;

Kemijska veza između $Y^2 \equiv Y^3$ predstavlja pojedinačnu vezu:

Z^3 i Z^4 predstavlja CH;

Z^1 i Z^2 nezavisno predstavlja CH ili CR^2 ;

R^1 predstavlja 3H-imidazo[4,5-b]piridinil, benzimidazolil piridil izborno supstituiran sa hidroksi, amino, acetamido, metoksibenziloksi ili metilsulfonilamino,

ili

1,3-tiazolil izborno supstituiran sa 1 ili 2 metil;

R^2 predstavlja fluoro, kloro, bromo, morfolino, piperazinil, metilpiperazinil, metil, tri-fluoro metil, ili C_{1-6} alkoksi izborno supstituiran sa hidroksi, ciano, karboksi, dimetilaminokarbonil, tetrahidropiranil, morfolino, morfolinokarbonil, tetrazolil, ili ftalimid-N-il;

R^3 predstavlja vodik;

R^4 predstavlja vodik;

R^5 predstavlja vodik; i

R^6 predstavlja vodik.

U drugom utjelovljenju, ovaj izum osigurava taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njihove tautomerične i stereoizomerične forme, ili soli od toga ;

u kojem

X predstavlja CR^5R^6 ili NH;

Y^1 predstavlja N;

Y^2 i Y^3 predstavlja CR^3R^4 ;

Kemijska veza između $Y^2 \equiv Y^3$ predstavlja pojedinačnu vezu

Z^3 i Z^4 predstavlja CH;

Z^1 i Z^2 nezavisno predstavlja CH ili CR^2 ;

U drugom utjelovljenju, ovaj izum osigurava taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njihove tautomerične i stereoizomerične forme, ili soli od toga ;

X predstavlja CR^5R^6 ili NH;

Y^1 predstavlja N;

Y^2 i Y^3 predstavlja CR^3R^4 ;

Kemijska veza između $Y^2 \equiv Y^3$ predstavlja pojedinačnu vezu ;

Z^1 i Z^4 predstavlja CH;

Z^2 i Z^3 nezavisno predstavlja CH ili CR^2 ;

- 5 U drugom utjelovljenju, ovaj izum osigurava taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njihove tautomerične i stereoizomerične forme, ili soli od toga ;

X predstavlja CR^5R^6 ili NH;

- 10 Y^1 predstavlja N;

Y^2 i Y^3 predstavlja CR^3R^4 ;

Kemijska veza između $Y^2 \text{---} Y^3$ predstavlja pojedinačnu vezu

- 15 Z^1, Z^3 i Z^4 predstavlja CH;

Z^2 predstavlja CR^2 ;

- 20 Preferirani spojevi ovog izuma su kao što slijedi:

N-(7,8-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 2-(7,8-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-piridin-3-iletlenol;
 N-(7,8-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 6-(acetamido)-N-(7,8-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 25 N-[5-[2-(7,8-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-hidroksi vinil]piridin-2-il]acetamid;
 2-(5-[2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il)oksi)-N,N-dimetilacetamid;
 2-[7-metoksi-8-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol;
 2-[8-(2-hidroksiethoksi)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol;
 ({5-[2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il)oksi)acetična kiselina;
 30 4-(5-[2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il)oksi)butanoična kiselina;
 ({5-[2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il)oksi)acetonitril;
 2-[7-metoksi-8-(2H-tetrazol-5-ilmetoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol;
 2-[7-metoksi-8-(4-morfolin-4-il-4-oksobutoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol;
 5-[1-hidroksi-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)vinil]piridin-3-ol ;
 35 N-(2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-5-hidroksinikotinamid;
 6-(acetamido)-N-(7,9-dimetoksi-8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 N-(8,9-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-5-hidroksinikotinamid;
 5-hidroksi-N-(7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 N-(7,8-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-5-[(4-metoksibenzil)oksi]nikotinamid;
 40 N-(7,8-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-5-hidroksinikotinamid;
 5-hidroksi-N-[8-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]nikotinamid;
 N-{8-[3-(1,3-diokso-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propoksi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il} nikotinamid;
 N-(7-bromo-8-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 6-amino-N-(8-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 45 1-(1H-benzimidazol-5-il)-2-(8,9-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)etilenol;
 2-(8,9-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etilenol;
 N-(9-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 N-(8-bromo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 N-(8-bromo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 50 N-(8-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 N-(8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 N-[8-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 N-(7-fluoro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 N-(7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 55 N-(8-chloro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 6-(acetamido)-N-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 1-(1H-benzimidazol-5-il)-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)etilenol;
 N-[5-[1-hidroksi-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)vinil]piridin-2-il]acetamid;
 6-metil-N-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid;
 60 1-(1H-benzimidazol-5-il)-2-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]etilenol;
 N-(2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-karboksamid;
 N-(7,8-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-karboksamid;

N-[7-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 N-(7,9-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
 N-{5-[2-(7,9-dimetoksi-8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-hidroksivinil]piridin-2-il}acetamid;
 N-{5-[2-(7-bromo-9-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-hidroksivinil]piridin-2-il}acetamid; i
 2-(8,9-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-piridin-3-iletilenol;
 i njihove tautomerične i stereoizomerične forme, farmaceutski prihvatljive soli od toga.

Nadalje, ovaj izum osigurava lijek, koji uključuje jedan od spojeva, opisanih gore i izbornu farmaceutski prihvatljive ekscipijente.

Alkil po se i "alk" i "alkil" u alkan, alkoksi, alkanoil, alkilamino, alkilaminokarbonil, alkilaminosulfonil, alkilsulfonilamino, alkoksikarbonil, alkoksikarbonilamino i alkanoilamino prikazuje linearan ili razgranat alkil radikal imajući općenito 1 do 6, radije 1 do 4 i pogotovo radije 1 do 3 ugljik atoma, prikazuje ilustrativno i radije metil, etil, propil, izopropil, izobutil, tert-butil, sec-butil, pentil, n-heksil, i slično.

Alkilen prikazuje divalentno linearan ili razgranat zasićen hidrokarbon radikal, sastojan jedino od ugljik i vodik atoma, imajući općenito 1 do 6 ugljik radije 1 do 4 i naročito radije 1 do 3 ugljik atoma, prikazuje ilustrativno i radije metilen, etilen, 2-metil-propilen, butilen, 2-etilbutilen i slično.

Alkoksi ilustrativno i radije prikazuje metoksi, etoksi, n-propoksi, izo propoksi, tert-butoksi, n-pentoksi, n-heksoksi i slično.

Alkilamino prikazuje alkilamino radikal imajući jedan ili dva (nezavisno izabran) alkil supstituente, ilustrativno i radije prikazuje metilamino, etilamino, n-propilamino, izopropilamino, tert-butilamino, n-pentilamino, n-heksil-amino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-izopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino, N-n-heksil-N-metilamino i slično.

Alkilaminokarbonil prikazuje radikal imajući jedan ili dva (nezavisno izabran) alkil supstituente, ilustrativno i radije prikazuje metilaminokarbonil, etilaminokarbonil, n-propilaminokarbonil, izopropilamino-karbonil, tert-butilaminokarbonil, n-pentilaminokarbonil, n-heksilaminokarbonil, N,N-dimetilaminokarbonil, N,N-dietilaminokarbonil, N-etil-N-metilaminokarbonil, N-metil-N-n-propilaminokarbonil, N-izopropil-N-n-propilaminokarbonil, N-t-butil-N-metilaminokarbonil, N-etil-N-n-pentilamino-karbonil, N-n-heksil-N-metilaminokarbonil i slično.

Alkilaminosulfonil prikazuje alkilaminosulfonil radikal imajući jedan ili dva (nezavisno izabran) alkil supstituente, ilustrativno i radije prikazuje metilaminosulfonil, etilaminosulfonil, n-propilaminosulfonil, izopropilaminosulfonil, tert-butilaminosulfonil, n-pentilaminosulfonil, n-heksil-aminosulfonil, N,N-dimetilaminosulfonil, N,N-dietilaminosulfonil, N-etil-N-metilamino-sulfonil, N-metil-N-n-propilaminosulfonil, N-izopropil-N-n-propilaminosulfonil, N-t-butil-N-metilaminosulfonil, N-etil-N-n-pentilaminosulfonil, N-n-heksil-N-metilaminosulfonil i slično.

Alkilsulfonil ilustrativno i radije prikazuje metilsulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, izopropilsulfonil, tert-butilsulfonil, n-pentilsulfonil, n-heksilsulfonil i slično.

Alkoksikarbonil ilustrativno i radije prikazuje metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-propoksikarbonil, izopropoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, n-pentoksikarbonil, n-heksoksikarbonil i slično.

Alkoksikarbonilamino ilustrativno i radije prikazuje metoksikarbonilamino, etoksikarbonilamino, n-propoksikarbonilamino, izopropoksikarbonilamino, tert-butoksikarbonilamino, n-pentoksikarbonilamino, n-hexoxycarbonilamino i slično.

Alkanoilamino ilustrativno i radije prikazuje acetamido, etilkarbonilamino i slično.

Cikloalkil po se i u cikloalkilamino i u cikloalkilkarbonil prikazuje cikloalkil grupu imajući općenito 3 do 8 i radije 5 do 7 ugljik atoma, ilustrativno i radije prikazuje ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, cikloheptil i slično.

Aril po se i "aril" u arilamino, arilkarbonil, alkoksiaril, prikazuje mono- do triciklik aromatični karbociklik radikal imajući općenito 6 do 14 ugljik atoma, ilustrativno i radije prikazuje fenil, naftil, fenantrenil i slično.

Arilamino prikazuje arilamino radikal imajući jedan ili dva (nezavisno izabran) aril supstituente, ilustrativno i radije prikazuje fenilamino, difenilamino, naftilamino i slično.

Heteroaril po se i "heteroaril" u heteroarilamino i heteroarilkarbonil prikazuje aromatični mono- ili biciklik radikal imajući općenito 5 do 15 i radije 5 ili 6 prstena atoma i sve do 5 i radije sve do 4 hetero atoma izabranih iz grupa sadržavajući S, O i N, ilustrativno i radije prikazuje tienil, furil, pirolil, tiazolil, oksazolil, imidazolil, tiazolil, pirazinil,

piridinil, pirimidinil, piridazinil, tiofenil, indolil, izoindolil, indazolil, benzofuranil, benzotiofenil, kuinolinil, izokuinolinil, 1,3 benzodioksol, benzofuranil, benzofuran-2,5-diil, benzofuran-3,5-diil, i slično.

Heterociklik po se i heterociklik prsten po se prikazuje mono- ili policiklik, radije mono- ili biciklik, nearomatični heterociklik radikal imajući općenito 4 do 10 i radije 5 do 8 prstena atoma i sve do 3 i radije sve do 2 hetero atoma i/ili hetero grupa izabranih iz grupa sadržavajući N, O, S, SO i SO₂. Heterociklikl radikali mogu biti zasićeni ili djelomično nezasićeni. Prednost je dana 5- do 8-član monociklik zasićene heterociklikl radikale imajući sve do dva hetero atoma izabranih iz grupe sadržavajući O, N i S, kao ilustrativno i radije tetrahidrofuran-2-il, pirolidin-2-il, pirolidin-3-il, pirolinil, piperidinil, morfolino, perhidroazepinil.

Heterocikliklkarbonil ilustrativno i radije prikazuje tetrahidrofuran-2-karbonil, pirolidine-2-karbonil, pirolidine-3-karbonil, piroleinekarbonil, piperidine karbonil, morfolinekarbonil, perhidroazepinekarbonil.

Halogen i Halo prikazuju fluoro, kloro, bromo i/ili iodo.

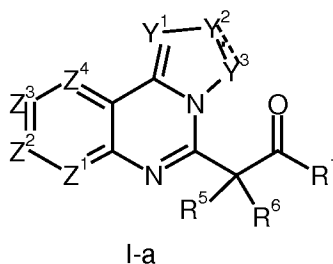
Nadalje, ovaj izum osigurava lijek koji uključuje jedan od spojeva opisanih gore i izborno farmaceutski prihvatljive ekscipijente.

Utjelovljenje izuma

Spoj formule (I) ovog izuma može biti, ali ne limitiran da bude, pripremljen pomoću reakcije opisane dolje. U nekim utjelovljenjima, jedan ili više supstituenata, kao amino grupa, karboksil grupa, i hidroksil grupa spojeva upotrebljenih kao startni materijali ili međuprodukti su korisno zaštićeni pomoću zaštitnih grupa poznate tim vještinama u tehnici. Primjeri zaštitnih grupa su opisane u "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Edition)" od Greene i Wuts.

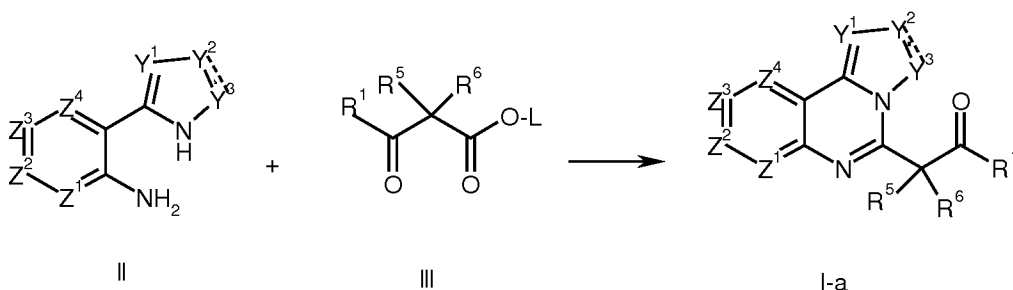
Spoj formule (I) ovog izuma može biti, ali nije limitiran da bude, pripremljen pomoću Metode [A], i [B] dolje.

Spoj formule (I-a):



(u kojem R¹, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore) može biti, ali nije limitiran da bude, pripremljen prateći Metodu A.

Method [A]



Spoj formule (I-a) može biti pripremljen, za primjer, pomoću reakcije spoja formule (II) (u kojem Y¹, Y², Y³, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore) sa spojem formule (III) (u kojem R¹, R⁵ i R⁶ su isti kao što je opisano gore, i L prikazuje C₁₋₆ alkil).

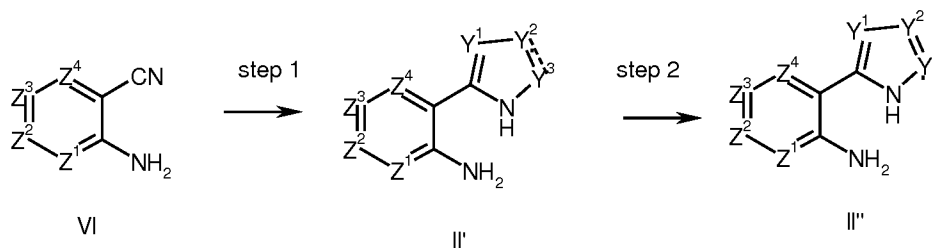
Reakcija može biti iznesena bez otapala, ili u otapalu uključujući, na primjer, eteri kao dietil eter, izopropil eter, dioksan i tetrahidrofuran (THF) i 1,2-dimetoksietan; aromatični hidrokarboni kao benzen, toluen i ksilen; amidi kao N, N-dimetilformamid (DMF), N, N-dimetilacetamid i N-metilpirolidon; sulfoksidi kao dimetilsulfoksid (DMSO); alkoholi kao metanol, etanol, 1-propanol, izopropanol i tert-butanol; voda, i drugi. Izborno, dva ili više otapala izabranih iz gornje liste mogu biti pomiješani i upotrebljeni.

Reakcijska temperatura može biti izborno postavljena ovisno o spojevima da budu reagirani. Reakcijska temperatura je obično, ali nije limitirana na, otprilike 10°C do 200°C i radije otprilike 50°C do 160°C. Reakcija može biti vođena za, obično, 10 minuta do 48 sati i radije 30minuta do 24 sata.

Priprema međuprodukta

Spoj formule (II') (u kojem Y¹, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore, Y² i Y³ nezavisno prikazuje CR³R⁴ ili NR⁴ i povezane su pomoću pojedinačne veze) i spoj formule (II'') (u kojem Y¹, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore, Y² i Y³ nezavisno prikazuje CH ili N i povezane su pomoću dvostruke veze) može biti, ali nije limitiran da bude, pripremljen pomoću slijeđenja Metode [A-i].

Method [A-i]



U koraku 1, spoj formule (II') (u kojem Y¹, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore, Y² i Y³ nezavisno prikazuju CR³R⁴ ili NR⁴ i povezane su pomoću pojedinačne veze) može biti pripremljen, za primjer, pomoću reakcije spoja formule (VI) (u kojem Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore) sa diaminoalkan derivativima kao etilenediamin.

Reakcija može biti korisno iznesena uporabom odgovarajućih dehidriranih agenata kao SOCl₂, POCl₃, P₂O₅, P₂S₅, CS₂ i drugi.

Reakcija može biti iznesena bez otapala, ili u otapalu uključujući na primjer, eteri kao dietil eter, izopropil eter, dioksan i tetrahydrofuran (THF) i 1,2-dimetoksietan; aromatične hidrokarbone kao benzen, toluen i ksilen i drugi. Izborno, dva ili više otapala izabranih iz gornje liste mogu biti pomiješana i upotrebljena.

Reakcija temperature je obično, ali nije limitirana na, otprilike 10°C do 200°C i radije otprilike 50°C do 200°C. Reakcija može biti vođena za, obično, 10 minuta do 48 sata i radije 30 minuta do 24 sata.

U koraku 2, spoj formule (II'') (u kojem Y¹, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore, Y² i Y³ nezavisno prikazuju CH ili N i povezane su pomoću dvostruke veze) može biti pripremljen, za primjer, iz spoja formule (II') (u kojem Y¹, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore, Y² i Y³ nezavisno prikazuju CR³R⁴ ili NR⁴ i povezane su pomoću pojedinačne veze) pomoću oksidacije reakcija uporabom agenta kao MnO₂, KMnO₄ i drugi, ili pomoću dehidrogenacije reakcija uporabom paladjiuma na ugljik.

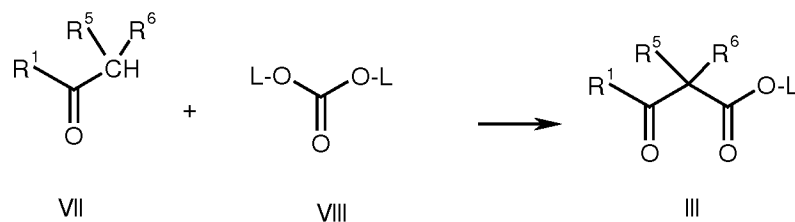
Reakcija može biti izvedena u otapalu uključujući, na primjer, eteri kao dietil eter, izopropil eter, dioksan i tetrahydrofuran (THF) i 1,2-dimetoksietan; aromatični hidrokarboni kao benzen, toluen i ksilen; dimetilformamid (DMF), dimetilacetamid(DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinon (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinon (DMI), N-metilpirolidinon (NMP), i drugi. Izborno, dva ili više otapala izabranih iz gornje liste mogu biti pomiješana i upotrebljena.

Reakcija temperature je obično, ali nije limitirana na, otprilike 0°C do 200°C i radije otprilike 50°C do 200°C. Reakcija može biti vođena za, obično, 30 minuta do 48 sata i radije 2 sata do 24 sata.

Spoj formule (VI) je komercijalno raspoloživ ili može biti sintetiziran pomoću konvencionalne metode.

Spoj formule (III) može biti pripremljen, za primjer, pomoću sljedeće Metode [A-ii].

Method [A-ii]



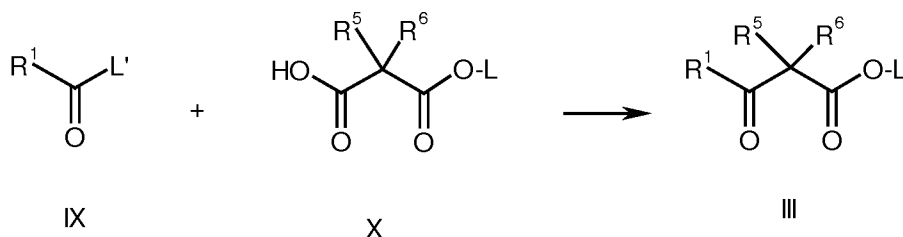
Spoj formule (III) (u kojem L, R¹, R⁵ i R⁶ su isti kao što je opisano gore) može biti pripremljena pomoću reakcija spoja formule (VII) (u kojem R¹, R⁵ i R⁶ su isti kao što je opisano gore) sa spojem formule (VIII) (u kojem L je isti kao što je opisano gore) u prisutnosti baze kao kalij hidrid, kalij heksametilodisilazid, i drugi.

Reakcija može biti izvedena u otapalu uključujući, na primjer, eteri kao dietil eter, izopropil eter, dioksan i tetrahydrofuran (THF) i 1,2-dimetoksietan; aromatični hidrokarboni kao benzen, toluen i ksilen, dimetilformamid (DMF), dimetilacetamid(DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinon (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinon (DMI), N-metil pirolidinon (NMP), idrugi. Izborna, dva ili više otapala izabranih iz gornje liste mogu biti pomiješana i upotrebljena.

Reakcija temperature je obično, ali nije limitirana na, otprilike -100°C do 100°C. Reakcija može biti vođena za, obično, 30 minuta do 48 sata i radije 2 sata do 12 sata.

Alternativno, spoj formule (III) može biti pripremljen, za primjer, pomoću sljedeće Metode [A-iii].

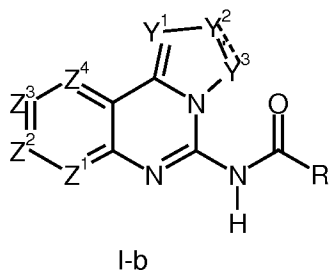
Method [A-iii]



Spoj formule (III) (u kojem L, R¹, R⁵ i R⁶ su isti kao što je opisano gore) može biti pripremljen pomoću reakcija spoja formule (IX) (u kojem R¹ je isti kao što je opisano gore i L' je napuštajuća grupa kao halogen atom t.j., klorin ili bromin atom, ili imidazol) sa spojem formule (X) (u kojem u kojem L, R⁵ i R⁶ su isti kao što je opisano gore) ili njegove soli, za primjer, kalij sol.

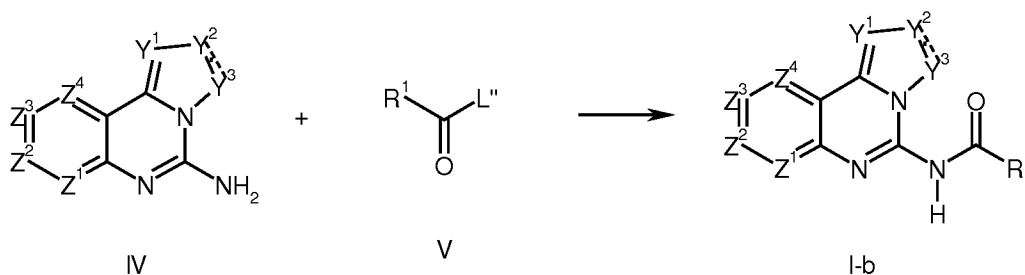
Reakcija može biti izvedena u prisutnosti Lewis kiselina uključujući magnezij soli, kao magnezij bromid, magnezij klorid, magnezij iodid, magnezij acetat, i drugi ili baze kao n-butil litijum, sec-butil litijum, i drugi. Reakcija može biti izvedena u otapalu uključujući, na primjer, eteri kao dietil eter, izopropil eter, dioksan i tetrahydrofuran (THF) i 1,2-dimetoksietan; aromatični hidrokarboni kao benzen, toluen i ksilen, i drugi. Izborna, dva ili više otapala izabranih iz gornje liste mogu biti pomiješana i upotrebljena.

Priprema spoja formule (I-b):

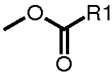


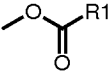
(u kojem R¹, Y¹, Y², Y³, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ su isti kao što je opisano gore) može biti, ali nije limitirana da bude, pripremljena pomoću sljedeće Metode B.

Method [B]



Spoj formule (I-b) može biti pripremljen, za primjer, pomoću reakcija spoja formule (IV) (u kojem Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 su isti kao što je opisano gore) sa spojem formule (V) (u kojem R^1 je isti kao što je opisano gore i L'' je napuštajuća grupa, kao hidroksi; halogen atom t.j., klorin, bromin, ili jodin

atom; imidazol ili,  u kojem R^1 je isti kao što je opisano gore). U slučaju L'' je hidroksi, reakcija može biti korisno izvedena pomoću uporabe spojenih agenata kao benzotriazol-1-il-oksi-tris-pirolidino-fosfonium heksafluorofosfat (PyBOP), 1,1'-karbonildi(1,3-imiazol)(CDI), 1,1'-karbonildi(1,2,4-triazol)(CDT) i drugi.

U slučaju L'' je halogen atom, imidazol, ili  reakcija može biti korisno izvedena u prisutnosti baze, uključujući, na primjer, kao piridin, trietilamin i N,N-dizopropiletilamin, dimetilamin, dietil anilin, i drugi.

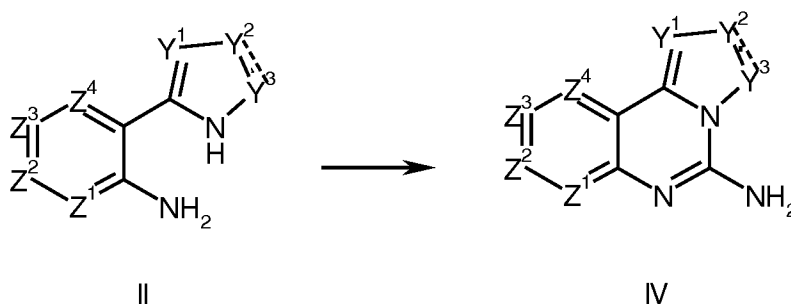
Reakcija može biti izvedena bez otapala, ili u otapalu uključujući, na primjer, eteri kao dietil eter, izopropil eter, dioksan i tetrahidrofuran (THF) i 1,2-dimetoksietan; aromatični hidrokarboni kao benzen, toluen i ksilen; nitrili kao acetonitril; amidi kao N, N-dimetilformamid (DMF), N, N-dimetilacetamid (DMAC) i N-metilpirolidon (NMP); urea kao 1,3-dimetil-2-imidazolidinon (DMI); sulfoksidi kao dimetilsulfoksid (DMSO); i drugi. Izborno, dva ili više otapala izabranih iz gornje liste mogu biti pomiješana i upotrebljena.

Reakcija temperature je obično, ali nije limitirana na, otprilike 40°C do 200°C i radije otprilike 20°C do 180°C. Reakcija može biti vođena za, obično, 30 minuta do 48 sata i radije 2 sata do 12 sata.

Priprema međuprodukta

Spoj formule (IV) može biti, ali nije limitiran da bude, pripremljen pomoću slijedeće Metode [B-i]:

Method [B-i]



Spoj formule (IV) (u kojem Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 su isti kao što je opisano gore) može biti pripremljen pomoću reakcija spoja formule (II) (u kojem Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 su isti kao što je opisano gore) sa cianogen halidi kao cianogen bromid.

Reakcija može biti izvedena u otapalu uključujući, na primjer, eteri kao dietil eter, izopropil eter, dioksan i tetrahidrofuran (THF) i 1,2-dimetoksietan; aromatični hidrokarboni kao benzen, toluen i ksilen; amidi kao N, N-dimetilformamid (DMF), N, N-dimetilacetamid i N-metilpirolidon; alkoholi kao metanol, etanol, 1-propanol,

izopropanol i tert-butanol; i drugi. Izorno, dva ili više otapala izabranih iz gornje liste mogu biti pomiješana i upotrebljena.

Reakcija temperature je obično, ali nije limitirana na, otprilike -10°C do 200°C. Reakcija može biti vođena za, obično, 30 minuta do 48 sata i radije 1 sat do 24 sata.

Spoj formule (II) (u kojem Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 su isti kao što je opisano gore) može biti dobiven na isti način opisan u Metodi [A-i].

Spoj formula (VII), (VIII), (IX) i (X) je komercijalno raspoloživ ili može biti sintetiziran pomoću konvencionalne metode.

Kad je spoj prikazan pomoću formule (I) ili soli njegove ima asimetrični ugljik(e) u strukturi, njegov izborni aktivni spojevi i racemične mješavine su također uključene u polje ovog izuma.

Tipične soli spoja prikazane pomoću formule (I) uključuju soli pripremljene pomoću reakcija spoja ovog izuma sa mineralnom ili organskom kiselinom, ili organskom ili neorganskom bazom. Takve soli su poznate kao kiselina dodatka i baza dodatka soli, respektivno.

Kiseline da formiraju kiselina dodatka soli uključuju neorganske kiseline kao, bez limita, sulfurična kiselina, fosforična kiselina, hidroklorična kiselina, hidrobromična kiselina, hidriodična kiselina i slično, i organske kiseline, kao, bez limita, p-toluensulfonična kiselina, metansulfonična kiselina, oksalična kiselina, p-bromofenilsulfonična kiselina, karbonična kiselina, sukcinčna kiselina, citrična kiselina, benzoična kiselina, acetična kiselina, i slično.

Baze dodatka soli uključuju one derivacije iz neorganskih baza, kao, bez limita, amonijum hidroksid, alkalni metal hidroksid, alkalni zemljani metal hidroksidi, karbonati, bikarbonati, i slično, i organske baze, kao, bez limita, etanolamin, trietilamin, tri(hidroksimetil)aminometan, i slično. Primjeri neorganskih baza uključuju, natrij hidroksid, kalij hidroksid, kalij karbonat, natrij karbonat, natrij bikarbonat, kalij bikarbonat, kalcijum hidroksid, kalcijum karbonat, i slično.

Spoj ovog izuma ili soli njegove, ovisi o svojim supstituentima, može biti modificiran da formira sniženi alkilesteri ili drugi poznati esteri; i/ili hidrati ili drugi solvati. Ovi esteri, hidrati, i solvati uključeni su u polje ovog izuma.

Spoj ovog izuma mogu biti davani u oralnoj formi, kao, bez limita normalne i crijevne presvučene tablete, kapsule, pilule, prašci, granule, eliksiri, tinkture, otopine, suspenzije, sirupi, krutine i tekući sprejevi i emulzije. Također mogu biti davani u parenteralnoj formi, kao, bez limita, intravenozno, intraperitonealno, subkutano, intramuskularno i sličnim formama, dobro poznatim onim uobičajenim vještinama u farmaceutskim tehnikama. Spojevi ovog izuma mogu biti davani u intranasalnoj formi putem aktualne uporabe odgovarajućih intranasalnih posrednika, ili putem transdermalnih ruta, uporabom transdermalnih dostavnih sistema dobro poznatim onim uobičajenim vještinama u farmaceutskim tehnikama.

Dozirani režima sa uporabom spojeva ovoga izuma je izabran pomoću jedne uobičajene vještine u tehnikama, u pogledu raznolikosti faktora, uključujući, bez limita, godine, težinu, spol, i medicinsko stanje primatelja, oštrinu stanja da bude tretirana, ruta davanja, razina metaboličke i izlučivane funkcije primatelja, upotrebljena forma doziranje, naročito spoj i sol njegovi upotrebljeni.

Spojevi ovog izuma su radije ranije formulirani za davanje zajedno sa jednim ili više farmaceutski-prihvatljivih ekscipijenata. Ekscipijenti su inertne tvari kao, bez limita nosilaca, razblaživača, začinjanih agenata, zaslađivača, maziva, solubilizera, agenata za suspendiranje, bindera, tableta rastavljajućih agenata i sažetih materijala.

Ipak drugo utjelovljenje ovog izuma je farmaceutska formulacija sadržavajući spoj izuma i jedan ili više farmaceutski-prihvatljivih ekscipijenata koji su uskladi sa drugim sastojcima formulacije i nisu štetni primatelju, od toga. Farmaceutske formulacije izuma su pripremljene pomoću kombiniranja terapijski djelotvorne količine spojeva izuma zajedno sa jednim ili više farmaceutski-prihvatljivih ekscipijenata. Kod pripravljanja sastava ovog izuma, aktivni sastojak može biti pomiješan sa razblaživačem, ili priložen unutar nosioca, koji može biti u formi kapsule, male vrećice, papira, ili druge ambalaže. Nosilac može poslužiti kao razblaživač, koji može biti krutina, polu-krutina, ili tekući materijal koji djeluje kao posrednik, ili može biti u formi tablete, pilule, praška, pastile, eliksira, suspenzije, emulzije, otopine, sirupa, sprejeva, masti, sadržavajući, za primjer, sve do 10% težine aktivnog spoja, mekane i tvrde želatin kapsule, supozitorije, sterilne injekcirane otopine i sterilne pakirane praške.

Za oralno davanje, aktivni sastojak može biti kombiniran sa oralnim, i ne-toksičnim, farmaceutski-prihvatljivim nosiocem, kao, bez limita, laktoza, škrob, saharoza, glukoza, natrij karbonat, manitol, sorbitol, kalcijum karbonat, kalcijum fosfat, kalcijum sulfat, metil celuloze, i slično; zajedno sa, opcionalno, rastavljajući agenti, kao, bez limita,

kukuruz, škrob, metil celuloza, agar bentonit, ksantan guma, alginična kiselina, i slično; i opcionalno, vezivni agenti, za primjer, bez limita, želatin, prirodni šećeri, beta-laktoza, kukuruzni zaslađivači, prirodne i sintetične gume, bagrem, tragacant, natrij alginat, karboksimetilceluloza, polietilen glicol, voskovi, i slično; i, opcionalno, agenti za podmazivanje, za primjer, bez limita, magnezij stearat, natrij stearat, stearična kiselina, natrij oleat, natrij benzoat, natrij acetat, natrij klorid, talk, i slično.

Kod praškave forme, nosilac može biti finalno podjeljena krutina koja je u primjesi sa finalno podjeljenim aktivnim sastojkom. Aktivni sastojak može biti pomiješan sa nosiocem imajući vezivna svojstva u odgovarajućim proporcijama i kompaktirano u oblike i veličine poželjene da proizvede tablete. Prašci i tablete radije sadrže od otprilike 1 do otprilike 99 postotka težine aktivnog sastojka koji je novi sastav ovog izuma. Odgovarajuća krutina nosilaca su magnezij karboksimetil celuloza, nisko taljeni voskovi, i kakao maslac.

Sterilne tekuće formulacije uključuju suspenzije, emulzije, sirupe i eliksire. Aktivni sastojak može biti otopljen ili suspendiran u farmaceutski prihvatljiv nosilac, kao sterilna voda, sterilno organska otapalo, ili mješavinu oba sterilne vode i sterilnog organskog otapala.

Aktivni sastojak također može biti otopljen u odgovarajuće organsko otapalo, za primjer, vodeni propilen glicol. Drugi sastojci mogu biti napravljeni pomoću raspršivanja finalno podjeljenog aktivnog sastojka u vodeni škrob ili natrij karboksimetil celuloza otopinu ili u odgovarajuće ulje.

Formulacija može biti u jedinici forme doziranje, koja je fizički zasebna jedinica sadržavajući jedinicu doze, odgovarajuće za davanje kod čovjeka ili drugih sisavaca. Jedinica forme doziranja može biti kapsula ili tableta, ili broj kapsula ili tableta. "Jedinica doza" je preodređena količina aktivnog spoja ovog izuma, izračunata da proizvodi željeni terapijski učinak, zajedno sa jednim ili više ekscipijenata. Količina aktivnog sastojka u jedinica doza može biti raznolika ili prilagođena od otprilike 0.1 do otprilike 1000 miligrama ili više u skladu sa naročitim uključenim liječenjem.

Tipična oralna doziranja ovog izuma, kod uporabe za pokazivane učinke, doseći će od otprilike 0.01mg/kg/dan do otprilike 100mg/kg/dan, radije od 0.1 mg/kg/dan do 30 mg/kg/dan, i još radije od otprilike 0.5 mg/kg/dan do otprilike 10 mg/kg/dan. U slučaju parenteralnog davanja, ima općenito dokazano korisno da daje količine od otprilike 0.001 do 100 mg/kg/dan, radije od 0.01 mg/kg/dan do 1mg/kg/dan. Spojevi ovog izuma mogu biti davani u pojedinačnoj dnevnoj dozi, ili totalna dnevna doza može biti davana u podjeljene doze, dva, tri, ili više puta po danu. Gdje je dostava putem transdermalnih formi, naravno, davanje je neprekidno.

Primjeri

Ovaj izum bit će opisan detaljno dolje u formi primjera, ali oni trebaju pomoću nijednog načina biti konstruirani kao definirati granice ovog izuma.

U primjerima dolje, svi kvantitativni podaci, ako nije drukčije navedeno, odnose se na postotke pomoću težine.

¹H NMR spektre su zabilježene uporabom bilo Bruker DRX-300 (300 MHz za ¹H) spektrometra ili Bruker 500 UltraShieldTM (500 MHz za ¹H). Kemijski prebacivači su reportirani u dijelove prema milijunu (ppm) sa tetrametilsilanom (TMS) kao unutrašnje mjerilo kod ničice ppm. Spojene konstante (J) su dani u hertzima i kratice s, d, t, q, m, i br odnosi se na singlet, duplikat, trojac, kvartet, multiplet, i opće, odnosno. Mase određenja su iznesena pomoću MAT95 (Finnigan MAT).

Tekuća Kromatografija - Masa spektroskopije (LC-MS) podataka su zabilježene na Mikromasa Platformi LC sa Shimadzu Phenomenex ODS kolona(4.6 mm φ X 30 mm) brizganjem mješavine od acetonitril-vode (9:1 to 1:9) kod 1 ml/min strujane mjere. Mase spektra su dobivene uporabom elektrospreja (ES) ionizacijskim tehnikama (Micromasa Platform LC). TLC je izvođen na prije presvučenoj silika gel pločici (Merck silica gel 60 F-254). Silika gel (WAKO-gel C-200 (75-150 μm)) je uporebljena za sve kolone kromatografije rastavljanja. Sve kemikalije su reagens stupnjevi i nabavljeni su iz Sigma-Aldrich, Wako pure chemical industries, Ltd., Tokyo kasei kogyo Co., Ltd., Nacalai tesque, Inc., Watanabe Chemical Ind. Ltd., Maybridge plc, Lancaster Synthesis Ltd., Merck KgaA, Kanto Chemical Co., Ltd.

Učinci spojeva ovog izuma su ispitani sa slijedećim analizama.

[Određenje od IC50 vrijednosti spojeva u kinas analiza od PI3Kγ]

Kemikalije i analiza materijala

Fosfatidilinositol (PtdIns) i fosfatidilserin (PtdSer) su nabavljeni iz DOOSAN SERDARY RESEARCH LABORATORIES (Toronto, Canada). Rekombinant humani PI3K γ (cijela duljina humani PI3K p110 γ taljena sa His₆-tag kod C-terminus eksprimiranim u *S. frugiperda* 9 insekt stanice) je dobiven iz ALEXIS BIOKEMIKALJE (#201-055-C010; San Diego, CA). [γ ³³P]ATP i bez natpisa ATP su nabavljeni iz AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Buckinghamshire, UK) i ROCHE DIAGNOSTICS (Mannheim, Germany), odnosno. Svjetlucaći kokteli i MicroScint PSTM su nabavljeni iz PACKARD (Meriden, CT). MaxisorpTM pločice su nabavljene iz NALGE NUNC INTERNATIONAL K.K. (Tokyo, Japan). Sve druge kemikalije koje nisu dalje specificirane su iz WAKO PURE KEMIKALJE (Osaka, Japan).

Krutina-Faza Lipid Kinas Analiza

Da ocijene inhibiciju od PI3K γ pomoću spojeva, MaxisorpTM pločice su presvučene sa 50 μ l/valjane otopine sadržavajući 50 μ g/ml PtdIns i 50 μ g/ml PtdSer otopljene u kloroform:etanol (3:7). Pločice su kasnije zrakom osušene pomoću inkubacije za kod najmanje 2 sata u isparini pod pokrovom. Reakcija je postavljena pomoću mješanja 25 μ l/valjane analize bafera 2x (100 mM MOPSO/NaOH, 0.2 M NaCl, pH 7.0, 8 mM MgCl₂, 2 mg/ml BSA (masna kiselina-slobodna)) i 50 ng/valjane PI3K γ u lipidu prije-presvučena pločica i 10x test spojeva su dodani u 2% DMSO. Reakcija je započeta pomoću dodavanja 20 μ l/valjane od ATP mješavine (final 10 μ M ATP; 0.05 μ Ci/valjane [γ ³³P]ATP). Poslije inkubacije kod RT za 2 sata, reakcija je okončana pomoću dodavanja 50 μ l/valjane stop otopine (50 mM EDTA, pH 8.0). Pločica je zatim dvaputa oprana sa Tris-bafer salinom (TBS, pH 7.4). MicroScint PSTM (PACKARD) svjetlucata mješavina je dodana kod 100 μ l/valjane, i radioaktivnost je zbrojana pomoću uporabe TopCountTM (PACKARD) svjetlucalog zbrojača.

Inhibicija postotka kod svake koncentracije spoja je izračunata, i IC₅₀ vrijednosti su određene iz inhibicija krivulje.

[Isozim test selektivnosti u PI3K]

{Određenje od IC₅₀ vrijednosti spojeva u kinas analizi PI3K β }

Rekombinant bakulovirus od PI3K β p110 β i GST-p85 α su dobiveni iz Dr. Katada (University of Tokyo). Rekombinant PI3K heterosloženi od p110 β i GST-p85 α su ko-istisnute u insekt stanice u skladu sa proizvođačevim instrukcijama (Pharmingen, San Diego, CA), i očišćen sa glutation afinitet kolonom. Kinas analiza PI3K β je pripremljena na sličnim načinima kao što je opisano u dijelu od [Određenje od IC₅₀ vrijednosti spojeva u kinas analizi od PI3K γ].

[SELEKTIVNOST TESTA SA DRUGIM KINAS]

Kinas selektivnost spojeva je procijenjeno pomoću uporabe nekoliko kinas analiza kao kinas analize Syk.

{Syk tirozin kinas inhibitor analiza za selektivnost}

(1) Priprema Syk protein

cDNA fragment kodirani humani Syk otvorenočitajuća građa je klonirana iz totalno RNA humanog Burkitt limfoma B stanica niza, Raji (American Type Culture Collection), sa uporabom RT-PCR metode. cDNA fragment je umetnut u pAcG2T (Pharmingen, San Diego, CA) da konstruira bakulovirus prijenos vektora. Zatim vektor, zajedno sa linearnim bakulovirusom (BaculoGoldTM, Pharmingen), je upotrebljen da transfekt Sf21 stanice (Invitrogen, San Diego, CA).

Stvoreni rekombinant bakulovirus je kloniran i povećan u Sf21 stanice. Sf21 stanice su inficirane sa ovim povećanjem visokog titar virusa da proizvodi himerični protein Syk kinas taljenog pomoću glutation-S-transferas (GST).

Rezultirajuća GST-Syk je očišćena sa uporabom glutation kolona (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden) u skladu sa proizvođačevim instrukcijama. Čistoća proteina je potvrđena da bude više od 90% pomoću SDS-PAGE.

(2) Spajanje peptida

Slijedeći, peptid fragment od 30 ostataka uključujući dva tirozin ostatka, KISDFGLSKALRADENYYKAQTHGKWPVKW, je spojen pomoću peptid sintetizatora. N-terminal fragmenta je zatim biotinilaciran da postigne biotinilaciju aktivacije petlje peptida (AL).

(3) Mjerenje Syk tirozin kinas aktivnosti

Svi reagenti su razrijeđeni sa Syk kinas analizom bafera (50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 10 mM MgCl₂, 0.1 mM Na₃VO₄, 0.1% BSA, 1 mM DTT). Prvo, mješavina (35 µl) uključujući 3.2 µg od GST-Syk i 0.5 µg od AL je stavljena u svaku valjane u 96-valjane pločice. Zatim 5 µl od test spoja u prisutnosti 2.5% dimetil sulfoksid (DMSO) je dodano u svaki valjane. U ovu mješavinu je dodano 300 µM ATP (10 µl) da pokrene kinas reakciju. Finalna reakcijska mješavine (50 µl) sastoji se od 0.65 nM GST-Syk, 3 µM AL, 30 µM ATP, test spoja, 0.25% DMSO, i Syk kinas analize bafera.

Mješavina je inkubirana za 1 sat kod sobne temperature (RT), i reakcija je okončana pomoću dodatka od 120 µl završnog bafera (50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 10 mM EDTA, 500 mM NaCl, 0.1% BSA). Mješavina je prenesena streptavidin-presvučenim pločicama i inkubirana za 30 minuta kod sobne temperature da spaja biotin-AL pločicama. Poslije pranja pločica sa Tris-bafered salinom (TBS) (50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 138 mM NaCl, 2.7 mM KCl) sadržavajući 0.05% Između-20 za 3 puta, 100 µl antitijela otopine sastoji se od 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 138 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1% BSA, 60 ng/ml anti-fosfotirozin monoklonal antitijela, 4G10 (Upstate Biotechnology), koji je označen sa europijum pomoću Amersham Pharmacia pribora je unaprijed dodan i inkubiran kod sobne temperature za 60 minuta. Poslije pranja, 100 µl pojačanja otopine (Amersham Pharmacia Biotech) je dodano i zatim vremenski-otapana svjetlucajuća je mjerena pomoću multi-etiketa zbrojača ARVO (Wallac Oy, Finland) kod 340 nm za podraživanje i 615 nm za emisiju sa 400 msec odgađanja i 400 msec prozora.

[Određenje od IC₅₀ vrijednosti spojeva u superoksid stvaranje iz humani periferalno mononuklearnih stanica]

Krv (100 ml/darivatelj) je uzeta iz zdravih ljudskih volontera pomoću venepunktura sa 50 ml šprica sadržavajući 50 jedinica heparina. Crvene krvne stanice su otklonjene pomoću inkubacije sa 1% (w/v) dekstrana i 0.45% (w/v) glukoze za 30 minuta kod sobne temperature. Poslije centrifugacije kod 350 xg za 10 minuta, stanica kuglice je nanovo suspendirana u 10 ml PBS. Stanica suspenzija je nježno naslagana na 20 ml od 60% i 20ml od 80% Percoll (Amersham Pharmacia Biotech, Sweden) gradijent u PBS u 50 ml cijevi (#2335-050, Iwaki, Japan). Poslije centrifugacije kod 400 xg za 30 minuta kod sobne temperature, periferal polimorfonuklear leukociti (PMNs) su dobiveni iz ometanja između 60% i 80% Percoll faza. Poslije dva pranja u PBS, PMNs su suspendirani kod gustoće od 10⁷ stanice/ml u Hankovu Izbalansiranu Sol Otopinu (HBSS: Nissui, Japan) nadopunjeni pomoću 10 mM Na-Hepes (pH 7.6), 0.1% BSA i čuvane na ledu do daljnje uporabe.

Da test inhibicija od formil-metionil-leucil-fenilalanin (fMLP)-potaknuti superoksid stvaranje pomoću spojeva, PMNs (2 x 10⁵ stanice/valjane) su zasijane u HBSS, 10 mM Na-Hepes (pH 7.6), 0.1% BSA u 96-valjane čisto dno crne pločice (Cat.#3904, Costar) i prethodno tretirane sa luminolom (1 µg/valjane; Sigma) i test spojeva za 10 minuta kod 37°C. fMLP peptid (Cat.#4066; Peptide Institute Inc, Japan) je pripremljen u 10 µM u istom baferu i pripremljene u polipropilen pločicama (Cat.#3365, Costar). Kemi luminescenc (CL) je mjereno pomoću FDSS-6000 (Hamamatsu Photonics) preko 15 minuta poslije stimulacije sa 1 µM fMLP. Postotak inhibicije kod svake koncentracije spoja je izračunat baziran na prvom vrhu od CL kod približno 1 minute poslije dodatka podražaja i IC₅₀ vrijednosti su određene iz inhibicije krivulje.

Za opsonizirani zimosan (OZ) i forbol 12-miristat 13-acetat (PMA) stimulacija, Zimosan A (Sigma) je suspendiran u HBSS kod koncentracije od 1 mg/ml i inkubiran sa humani udruženim serumom kod finalne koncentracije dosegnut od 9 do 80% kod 37°C za 30 minuta da opsonizira zimosan, praćen pomoću centrifugacije kod 500xg za 10 minuta kod 4°C. Zatim su sedimenti dvaput oprani u HBSS i konačno nanovo suspendiran u HBSS u koncentraciju između 1 i 10 mg/ml. Opsonizirani zimosan (OZ) je upotrebljen kod 5 mg/ml za stimulaciju. Forbol12-miristat 13-acetat (PMA) je inicijalno otopljen kod koncentracije od 0.1 mg/ml u DMSO kao podloga otopine i spremljen zamrznut kod -20°C. PMA otopina je pripremljena iz podloge otopine pomoću daljnjeg razrjeđivanja u HBSS do koncentracije od 100 ng/ml. PMNs (2 x 10⁵ stanice/valjane) su zasijane u HBSS, 10 mM Na-Hepes (pH 7.6), 0.1% BSA u 96-valjane bijela pločica (Packard) i prethodno tretirane sa luminolom (1 µg/valjane; Sigma) i test spojeva za 10 minuta kod 37°C. CL je mjereno pomoću Arvo counter (Wallac)) kod 30 minuta poslije stimulacije sa OZ ili PMA. Postotak inhibicije kod svake koncentracije spoja je izračunat i IC₅₀ vrijednosti su određene iz inhibicija krivulje.

[Određenje od IC₅₀ vrijednosti spojeva u elastaz oslobađanje iz humani periferal mononuklear stanice]

Da test inhibicije elastaze oslobađanje pomoću spojeva, PMNs (5 x 10⁵ stanice/valjane) su zasijani u HBSS nadopunjene sa 10 mM Na-Hepes (pH 7.6), 0.1% BSA u 96-valjane pločice. Stanice su prethodno tretirane sa citokalasinom B (0.1 µg/valjane; Nakarai, Japan) i test spojevi u 90 µl/valjane za 10 minuta kod 37°C. Stanice su stimulirane sa 1 µM fMLP za 15 minuta kod 37°C. Supernatanti (40 µl/valjane) su sakupljeni u 384 valjane crne pločice (Packard) da izmjere elastaz aktivnosti. Svjetlucajućo-bazirana elastaz reakcija je startovana pomoću dodatka od 10 µl of 0.5 mM Suc-Ala-Ala-Ala-MCA (Cat. #3133v; Peptide Institute Inc, Japan) u 384 valjane pločice kod sobne temperature. Svjetlucajuća emisija je mjerena kod 460 nm (λ_{ex}, 360 nm) pomoću uporabe Wallac-Arvo zbrojača

(PerkinElmer, Boston, MA) svjetlucajuća pločica lider za 120 minuta. IC50 vrijednosti spojeva su određene kod početne brzine reakcije.

[Određenje od IC50 vrijednosti spojeva u analizi kemotaksija sa uporabom humani PMNs]

Svježe pripremljene PMNs (1.1×10^7 stanice/ml) su inkubirane sa spojevima u poli propilen 96 valjane pločica (Cat.#3365, Coster) za 10 minuta u HBSS nadopunjene sa 10 mM Na-Hepes (pH 7.6), 0.1% BSA. Stanice (100 μ l) su inkubirani sa testom spojeva ili posrednika za 30 minuta i prenesene su u Multiwell insert (Cat.# 351183; Falcon) 24w pločica. FMLP (10 nM, 0.5 ml) je dodan u sniženu odaju pločice, i kemotaksija je mjerena u CO₂ inkubatoru kod 37°C 1 sat. Migrirane stanice su zbrojene uporabom FACScan (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Postotak inhibicije kod svake koncentracije spoja je izračunat, i IC50 vrijednosti su određene iz inhibicija krivulje.

[Određenje od IC50 vrijednosti spojeva u analizi kemotaksija sa uporabom transfektanata]

(1) stanica

Humani CCR3-transformirani L1.2 stanice su upotrebljene. Humani CCR3-ekspresija L1.2 stalan transformant je ustanovljen pomoću elektroporacije, odnosi se metodama opisanim u J. Exp. Med. 183:2437-2448, 1996. Humani CCR3-transformirani L1.2 stanice su održavane u RPMI-1640 nadopunjene sa 10% FCS, 100 jedinica/ml od penicilin G i 100 μ g/ml od streptomycin, i 0.4 mg/ml od Geneticin. Jedan dan prije analize kemotaksije, stanice su prethodno tretirane sa 5 mM natrij butirata –sadržavajući sredstva kulture (5×10^5 stanice/ml) za 20-24 sata za porast ekspresije od CCR3.

(2) Analiza kemotaksije

Butirat-prethodno tretirane stanice su isključene u bafer kemotaksije (Hanksova otopina Cat.#05906 Nissui, 20 mM HEPES pH 7.6, 0.1% humani serumski albumin Cat.#A-1887 Sigma) kod stanica gustoće od 1.1×10^7 stanice/ml. Mješavina od 90 μ l stanične suspenzije i 10 μ l spoja otopine razrijeđene sa bafer kemotaksijom (10-puta koncentracija finalne koncentracije) su prethodno inkubirane 10 minuta kod 37°C. Mješavina stanica i spojeva je dodana u gornje odaje od 24-valjane odaje kemotaksije (Transwell™, Cat.#3421, Costar, pore size; 5 μ m). 0.5 ml od 10 nM od humani rekombinant eotaksin (Cat.#23209, Genzyme Techne) otopine, razrijeđene sa bafer kemotaksijom, je dodana u sniženu odaju kemotaksije pločica. Zatim, kemotaksija je izvođena u CO₂ inkubatoru kod 37°C 4 sata. Poslije 4sata inkubacije, migrirane stanice su zbrojene uporabom FACScan (Becton Dickinson). Postotak inhibicije kod svake koncentracije spoja je izračunat, i IC50 vrijednosti su određene iz inhibicija krivulje.

[Miš FMLP-potaknuta upala pluća Model]

Sedam tjedana stari BALB/c ženski miševi su podjeljeni u 3 grupe, neliječena grupa, posrednik grupa i liječena grupa. Miševi u liječenoj grupi su prvo injektirani intravenozno sa spojevima ovog izuma kod raznovolikh doza. Miševi u posrednik grupi su injektirani sa posrednikom sadržavajući 10% Cremofor EL (Nacalai Tesque) u salinu. Tri minute poslije liječenja, otopina sadržavajući 1 mg/miš od FMLP u 3.3% DMSO u PBS je davana intrapleuralno u posrednik grupu i liječenu grupu miševa. Četiri sata poslije FMLP-injekcije, miševi su žrtvovani i pleuralna tekućina je sakupljena pomoću pranja pleuralne šupljine dvaput sa 2 ml PBS. Totalne stanice po mililitru od pleuralna tekućina su zbrojene uporabom hemacitometra. Stanica diferenciranja pleuralne tekućine je određena pomoću brojenja minimuma od 200 stanica iz Giemsa-obojene citospin kliznih priprema. Statistička analiza je izvođena pomoću načina od Student t-test za udružene podatke ili analize od različitosti sa Dunnett Post testom, uporabom GraphPadPRISM za Windowe, verzija 2.01.

Za praktične razloge, spojevi su grupirani u neke klase aktivnosti kao što slijedi:

In vitro IC₅₀ = A (= ili <) 0.1 μ M < B (= ili <) 0.5 μ M < C (= ili <) 2 μ M < D

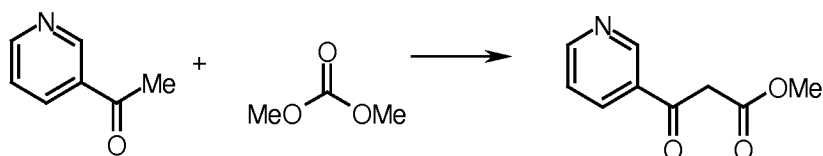
Spojevi ovog izuma također pokazuju čvrstu aktivnost in vivo analizama.

(dec.) u slijedećim tabelama prikazuje raspadanje.

Primjer 1-1:

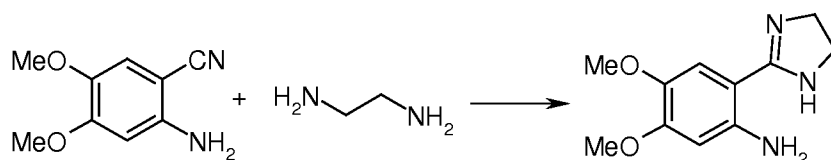
Z)-2-(8,9-Dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etenol

(1) Metil 3-okso-3-(3-piridinil)propanoat



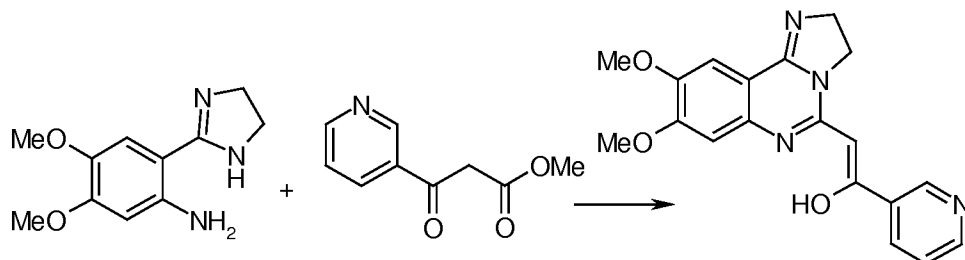
0.5 M otopina od kalij heksametilidisilazid u toluenu (22 ml, 11 mmol) je pomješan sa tetrahidrofuranom (5 ml), i mješavina je ohlađena kod -78°C . U hladnu (-78°C) mješavinu je dodano kapljičasto otopina od 3-acetilpiridin (1.0 g, 8.26 mmol) u tetrahidrofuranu (5 ml). Mješavina je ugrijava do sobne temperature i promješana 3 sata. Mješavina je ohlađena kod -78°C , i zatim dimetil karbonat (1.2 ml, 14.3 mmol) je dodan kapljičasto. Rezultirajućoj otopini je dopušteno da zagrije do sobne temperature i promješa cijelu noć. Reakcija otopina je ugašena pomoću dodavanja vodene 1N HCl otopine, i izlučena tri puta sa etil acetatom. Kombinirane organske naslage su oprane sa vodom i rasolom, osušene preko magnezij sulfatom, filtrirane, i koncentrirane pod reduciranim tlakom. Ostatak je očišćen pomoću kolona kromatografije na silika-gelu (heksan/ etil acetat, 1/1) da daje metil 3-okso-3-(3-piridinil)propanoat (1.0 g, 68% proizvod) kao ulje.

(2) 2-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-4,5-dimetoksianilin:



2-Amino-4,5-dimetoksibenzonitril (5.0 g, 28 mmol) je dodan u etilene diamin (7.9 g, 131 mmol) na sobnoj temperaturi. Rezultirajuća otopina je ugrijava do 40°C , i katalitički iznos difosforus pentasulfida (50 mg) je dodan. Mješavina je zagrijava do $80-90^{\circ}\text{C}$, i mješanje je nastavljeno cijelu noć. Reakcijska mješavina je razrijeđena sa vodom, i rezultirajući talog je sakupljen pomoću filtracije da daje 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4,5-dimetoksianilin (5.1 g, 82 %) kao krutinu.

(3) (Z)-2-(8,9-Dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etenol



Mješavina od 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4,5-dimetoksianilin (0.15 g, 0.68 mmol) i metil-3-okso-3-(3-piridinil)propanoat (0.20 g, 1.12 mmol) je promješana kod 155°C 1 sat. Reakcijska mješavina je očišćena sa kolonom kromatografije na silika-gelu (diklorometan/methanol, 25/1) da daje (Z)-2-(8,9-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-(3-piridinil) etenol (66.9mg, 28%) kao žutu krutinu.

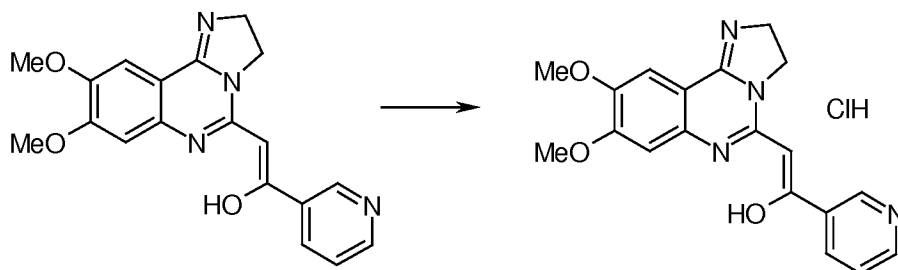
Talište: 275°C

Masa spektrometrije: 351

In vitro PI3K- β inhibitor aktivnost: C

In vitro PI3K- γ inhibitor aktivnost: A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.98-4.08 (4H, m), 5.63 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.50 (1H, dd, $J = 4.7, 7.8$ Hz), 8.27 (1H, dt, $J = 1.6, 7.8$ Hz), 8.67 (1H, dd, $J = 1.6, 4.7$ Hz), 9.13 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 13.9 (1H, bs).

Primjer 1-2:(Z)-2-(8,9-Dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-(3-piridinil) etenol hidroklorid

U otopinu (Z)-2-(8,9-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etenol (16.8 mg, 0.05 mmol) u dioksanu (15 ml) na sobnoj temperaturi je dodana vodena 6N HCl otopina (0.05 ml). Poslije mješanja 30 minuta, mješavina je osušena pod reduciranim tlakom da daje (Z)-2-(8,9-dimetoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etenol hidroklorid (18.5 mg, quantitative) kao žutu krutinu.

Talište: >300°C

Masa spektrometrije: 351

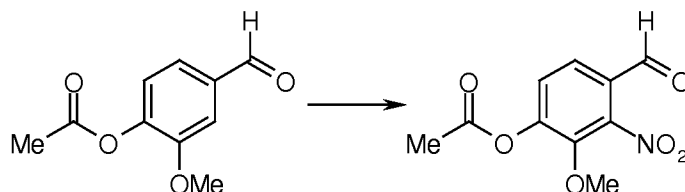
In vitro PI3K-β inhibitor aktivnost: C

In vitro PI3K-γ inhibitor aktivnost: A

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3.88 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 9.1 Hz), 4.55 (2H, t, J = 9.1 Hz), 6.21 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 4.7, 8.2 Hz), 7.90 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.79 (1H, d, J = 4.7 Hz), 9.28 (1H, s), 14.9 (1H, bs).

Primjer 1-3:2-[7-Metoksi-8-(metoksimetoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol

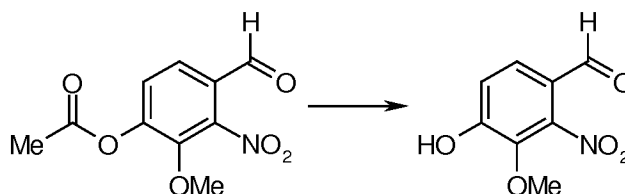
(1) 4-Formil-2-metoksi-3-nitrofenil acetat



Pomoću procedure opisane u US Patentu 4287341 ili J. Chem. Soc. 376 (1948), vanilin acetat 5.00g daje naslovni spoj 4.54g kao žutu krutinu. Proizvod 73.6%.

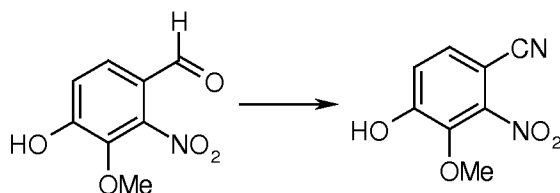
H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ: 2.40(s 3H), 3.87(s 3H), 7.75(d 1H J=8.4Hz), 7.94(d 1H J=8.4Hz), 9.90(s 1H)

(2) 4-Hidroksi-3-metoksi-2-nitrobenzaldehyd



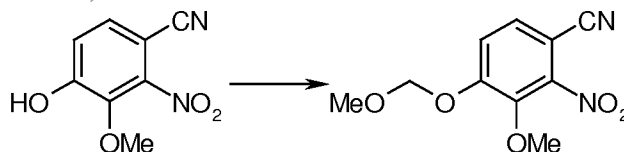
Mješavina od 4-formil-2-metoksi-3-nitrofenil acetat 4.54g (19.0mmol) i kalij karbonat 5.24g (37.9mmol) u metanolu 40mL je promješano na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcijska mješavina je lijevana u vodu, ukiseljena pomoću 1N HCl otopine i izlučena u AcOEt. Organska naslaga je oprana sa rasolom, osušena preko MgSO₄, filtrirana i otapalo je ispareno. Ostatak je opran sa n-heksanom da daje naslovni spoj 3.60g kao bijelu krutinu. Proizvod 96.3%.

(3) 4-Hidroksi-3-metoksi-2-nitrobenzonitril



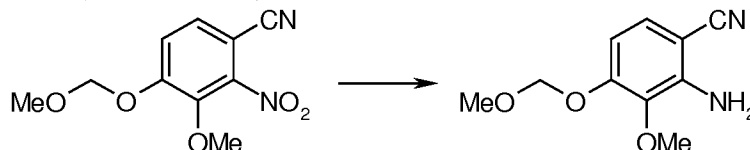
U mješavinu od 4-hidroksi-3-metoksi-2-nitrobenzaldehyd 14.5g (73.5mmol) u 28% amonijak otopini 150mL i tetrahidrofuranu 15mL je dodan jod 22.4g (88.2mmol) i promješan na sobnoj temperaturi cijelu noć. Reakcijska mješavina je koncentrirana in vacuo. Ostatak je ukiseljen sa 2H HCl otopinom i izlučen u dietil eter. Organska naslaga je oprana sa rasolom, osušena preko MgSO_4 , filtrirana i otapalo je ispareno. Ostatak je opran sa dizopropil eterom da daje naslovni spoj 12.1g kao smeđu krutinu. Proizvod 84.5%

(4) 3-Metoksi-4-(metoksimetoksi)-2-nitrobenzonitril



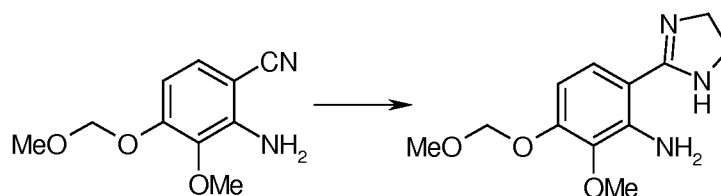
Mješavina od 4-hidroksi-3-metoksi-2-nitrobenzonitril 1.00g, klorometil metil eter 0.47mL (6.18mmol) i kalij karbonat 3.56g (25.8mmol) u N,N-dimetilformamidu 10mL je promješano kod 50°C 2 sata. Reakcijska mješavina je lijevana u vodu i izlučena u dietil eter. Organska naslaga je oprana sa rasolom, osušena preko MgSO_4 , filtrirana i otapalo je ispareno. Silika gel kromatografije (n-heksan / AcOEt = 4/1) daje naslovni spoj 1.03g kao bezbojnu krutinu. Proizvod 83.5%.

(5) 2-Amino-3-metoksi-4-(metoksimetoksi)benzonitril



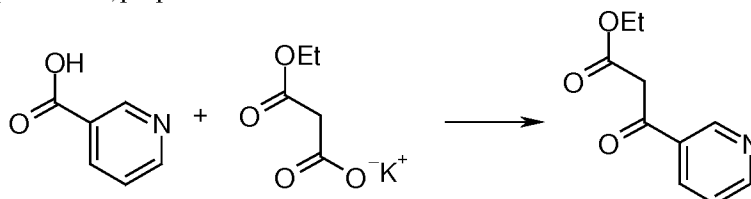
U 5% paladijuma na aktiviranom ugljiku 6.00g pod argon atmosferom je dodana otopina od 3-metoksi-4-(metoksimetoksi)-2-nitrobenzonitril 6.00g (25.2mmol) u etanolu 50mL i promješana pod vodik atmosferom na sobnoj temperaturi 8 sati. Reakcijska mješavina je filtrirana i filtrat je koncentriran in vacuo. Silika gel kromatografije (n-heksan / AcOEt = 4/1) daje naslovni spoj 2.83g kao bijelu krutinu. Proizvod 53.9%.

(6) [6-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoksi-3-(metoksimetoksi)fenil]amin



Otopina od 2-amino-3-metoksi-4-(metoksimetoksi)benzonitril 475mg (2.28mmol) i fosforus pentasulfid 25.4mg (0.11mmol) u etilenediaminu 2.75g je promješana kod 120°C cijelu noć. Reakcijska mješavina je ohlađena do sobne temperature i lijevana u vodu. Talog je sakupljen i opran sa vodom da daje naslovni spoj 293mg kao bijelu krutinu. Proizvod 51.1%.

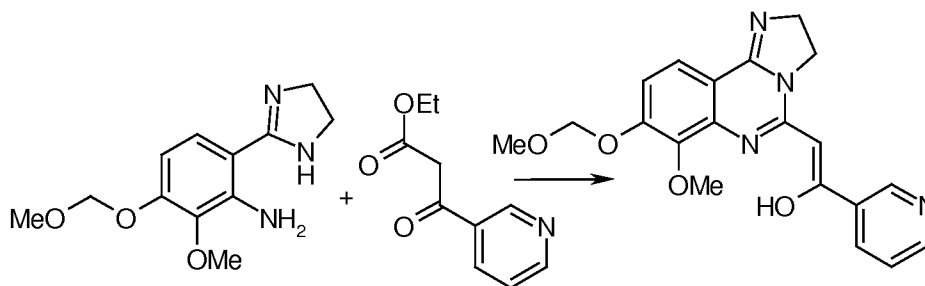
(7) Etil 3-okso-3-(piridin-3-il)propanoat



U suspenziju od nikotinične kiseline 5.00g (40.6mmol) u tetrahidrofuranu 50mL je dodan karbonil dimidazol 9.76g (60.9mmol) kod 5°C i promješan na sobnoj temperaturi 1 sat. U razdvojenoj tikvici, suspenzija od MgCl_2 4.64g (48.7mmol) i etil malonat kalij sol 10.37g (60.92mmol) u tetrahidrofuranu 50mL je promješano kod 50°C 4 sata. U ovu suspenziju je dodana gore ranije spomenuta imidazolid otopina na sobnoj temperaturi i promješana 12 sati. Reakcija je ugašena pomoću dodatka vode i izlučena u etil acetat. Organska naslaga je oprana pomoću rasola, osušena preko

MgSO₄, filtrirana i otapalo je ispareno. Silika gel kromatografije (n-heksan / AcOEt = 2/1) daje naslovni spoj 3.89g kao blijedo žuto ulje. Proizvod 49.5%.

(8) 2-[7-Metoksi-8-(metoksimetoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletilenol



Otopina od [6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoksi-3-(metoksimetoksi)fenil]amin 1.31g (5.20mmol) i etil 3-okso-3-(piridin-3-il)propanoat 1.00g (5.20mmol) u toluenu 30mL je otjecala cijelu noć. Talog je sakupljen i opran sa dietil eterom da daje naslovni spoj 1.52g kao žutu krutinu. Proizvod 76.9%.

Talište: 215-216°C

Masa spektrometrije: 381

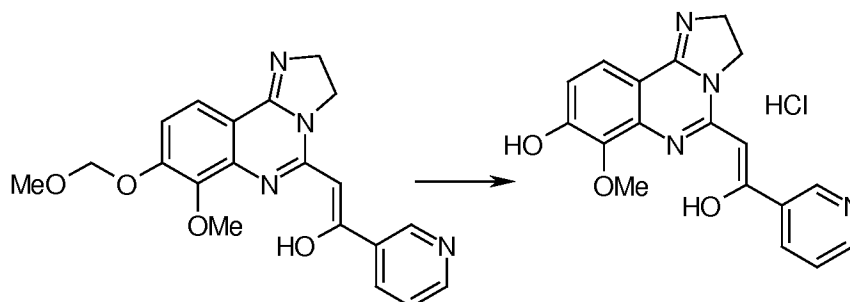
In vitro PI3K-β inhibitor aktivnost:

In vitro PI3K-γ inhibitor aktivnost: B

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 3.54(s 3H), 3.95(t 2H J=9.5Hz), 4.08(s 3H), 4.22(t 2H J=9.5Hz), 5.30(s 2H), 5.38(s 1H), 6.98(d 1H J=8.8Hz), 7.37(dd 1H J=8.0Hz, 4.9Hz), 7.64(d 1H J=8.8Hz), 8.21(dt 1H J=8.0Hz, 1.7Hz), 8.67(dd 1H J=4.9Hz, 1.7Hz), 9.09(d 1H J=1.7Hz), 13.75(s 1H)

Primjer 1-4:

5-(2-Hidroksi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-ol hidroklorid



Suspenzija od 2-[7-metoksi-8-(metoksimetoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletilenol (Primjer 1-3) 1.52g (4.00mmol) u 4N HCl u 1,4-dioksanu 30mL i vodi 0.3mL je promješano na sobnoj temperaturi cijelu noć. Reakcijska mješavina je razrijeđena sa dietil eterom. Talog je sakupljen i opran sa dietil eterom da daje naslovni spoj 1.23g kao žutu krutinu. Proizvod 82.4%

Talište: 245°C

Masa spektrometrije: 337

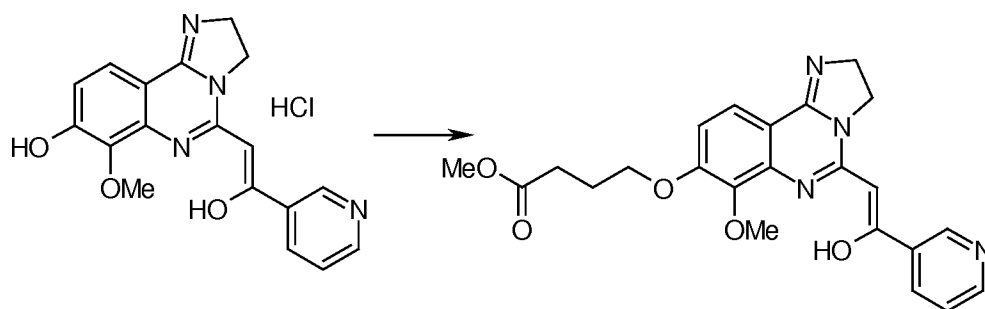
In vitro PI3K-β inhibitor aktivnost: C

In vitro PI3K-γ inhibitor aktivnost: A

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ: 3.97(s 3H), 4.22(dd 2H J=12.3Hz, 9.0Hz), 4.43(dd 2H J=12.3Hz, J=9.0Hz), 6.17(s 1H), 7.10(d 1H J=9.0Hz), 7.71(dd 1H J=7.7Hz, 4.7Hz), 7.98(d 1H J=9.0Hz), 8.57(br d 1H J=7.7Hz), 8.82 (dd 1H J=4.7Hz, 1.4Hz), 9.34(d 1H J=1.4Hz), 11.79(s 1H), 14.60(s 1H)

Primjer 1-5:

Metil 4-[[5-(2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il]oksi]butanoat



Mješavina od 5-(2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-ol hidroklorid (Primjer 1-4) 50.4mg (0.14mmol), metil klorobutirat 22.2mg (0.16mmol) i kalij karbonat 186.9mg (1.35mmol) u N,N-dimetilformamidu 1mL je promješano kod 120°C 4 sata. Reakcijska mješavina je lijevana u vodu i izlučena u diklorometan. Organska naslaga je oprana sa rasolom, osušena preko MgSO₄, filtrirana i otapalo je ispareno. Ostatak je opran pomoću dietil etera da daje naslovni spoj 35.0mg kao žutu krutinu. Proizvod 59.3%.

Talište: 199-200°C

Masa spektrometrije: 437

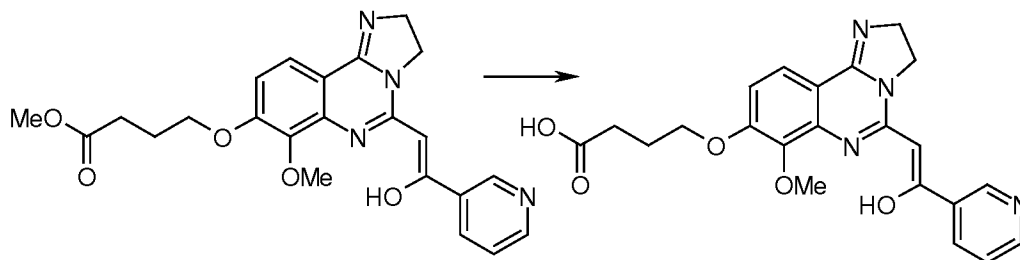
In vitro PI3K-β inhibitor aktivnost: C

In vitro PI3K-γ inhibitor aktivnost: A

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 2.20(quint 2H J=7.1Hz), 2.58(t 2H J=7.09Hz), 3.71(s 3H), 3.94(t 2H J=9.5Hz), 4.06(s 3H), 4.15(t 2H J=7.1Hz), 4.21(t 2H J=9.5Hz), 5.38(s 1H), 6.76(d 1H J=8.8Hz), 7.37(dd 1H J=8.2Hz, 5.2Hz), 7.65(d 1H J=8.8Hz), 8.21(dt J=8.2Hz, 2.1Hz), 8.67(d 1H J=5.2Hz), 9.09(s 1H), 13.70(s 1H)

Primjer 1-6:

Primjer 3-4; 4-{[5-(2-Hidroksi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il]oksi}butanoična kiselina



Otopina od metil 4-{[5-(2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il]oksi}butanoat (primjer 1-5) 20.0mg (0.05mmol) u 1N LiOH otopini 0.1mL i etanolu 1.0mL je promješano na sobnoj temperaturi cijelu noć. Reakcijska mješavina je neutralizirana sa 1N HCl otopinom i koncentrirana in vacuo. Ostatak je trituiran u vodu. Talog je sakupljen da daje naslovni spoj 10.0mg kao bijela krutina. Proizvod 51.7%.

Talište: 257-258°C

Masa spektrometrije: 423

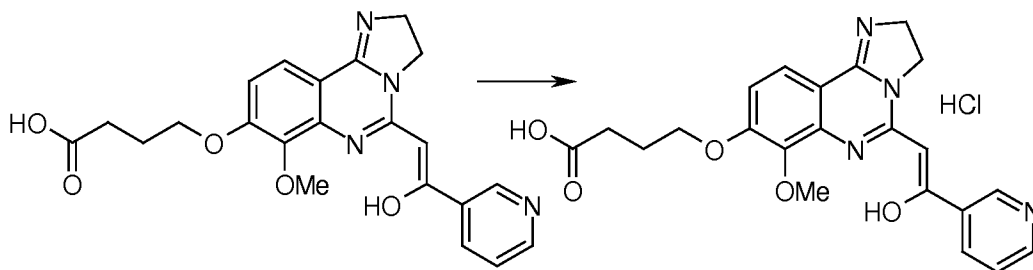
In vitro PI3K-β inhibitor aktivnost: B

In vitro PI3K-γ inhibitor aktivnost: A

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 2.02(quint 2H J=6.2Hz), 2.45(t 2H J=6.2Hz), 3.94(s 3H), 3.98(br t 2H J=8.5Hz), 4.06(br t 2H J=8.5Hz), 4.14(t 2H J=6.2Hz), 5.67(s 1H), 6.97(d 1H J=8.7Hz), 7.49(dd 1H J=8.2Hz, 4.4Hz), 7.57(d 1H J=8.7Hz), 8.29(d 1H J=8.2Hz), 8.67(d 1H J=4.4Hz), 9.14(s 1H), 12.15(s 1H), 13.76(s 1H)

Primjer 1-7:

4-{{[5-(2-Hidroksi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il]oksi}butanoična kiselina hidroklorid



5 Mješavina od 4-{{[5-(2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il]oksi}butanoična kiselina (Primjer 1-6) 4.0mg (9.5micromol) u 4N HCl u 1,4-dioksanu 2.0mL je promješano na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcijska mješavina je razrijeđena sa dietil eterom. Talog je sakupljen da daje naslovni spoj 4.00mg kao žuta krutina. Proizvod 92.0%.

10 Talište: 249-251°C

Masa spektrometrije: 423

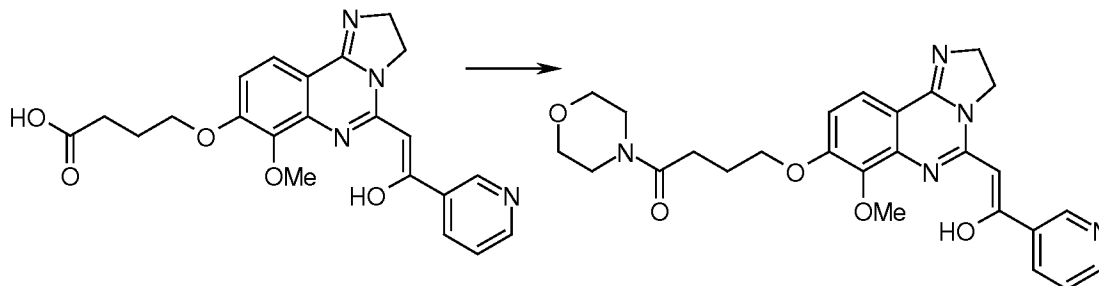
In vitro PI3K-β inhibitor aktivnost: B

In vitro PI3K-γ inhibitor aktivnost: A

15 H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 2.06(quint 2H J=7.3Hz), 2.46(t 2H J=7.3Hz), 4.01(s 3H), 4.24(t 2H J=9.0Hz), 4.29(t 2H J=7.3Hz), 4.45(t 2H J=9.0Hz), 6.18(s 1H), 7.36(d 1H J=9.1Hz), 7.70(dd 1H J=7.9Hz, 5.0Hz), 8.14(d 1H J=9.1Hz), 8.56(br d 1H J=7.9Hz), 8.82(br d 1H J=5.0Hz), 9.34(s 1H), 12.34(s 1H), 14.57(s 1H)

Primjer 1-8:

20 2-[7-Metoksi-8-(4-morfolin-4-il-4-oksobutoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol



25 U otopinu od 4-{{[5-(2-hidroksi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-8-il]oksi}butanoična kiselina (Primjer 1-6) 20.0mg (0.044mmol), morfolin 19.0mg (0.22mmol) i N,N-dizopropiletilamin 0.038mL (0.22mmol) u N,N-dimetilformamidu 2.0mL je dodano PyBOP((1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloksi)(tripirolidin-1-il)fosfonium heksafluorofosfat) 34.0mg (0.065mmol) I mješano kod 80°C cijelu noć. Poslije hlađenja do sobne temperature, reakcijska mješavina je lijevana u vodu. Talog je sakupljen i opran sa vodom da daje naslovni spoj 13.0mg kao bijelu krutinu. Proizvod 60.7%.

Talište: 234-235°C

30 Masa spektrometrije: 492

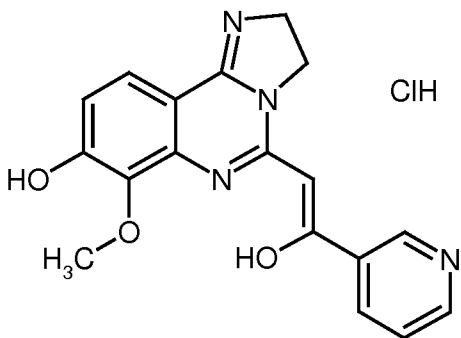
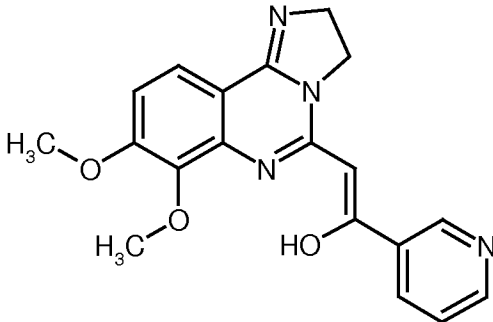
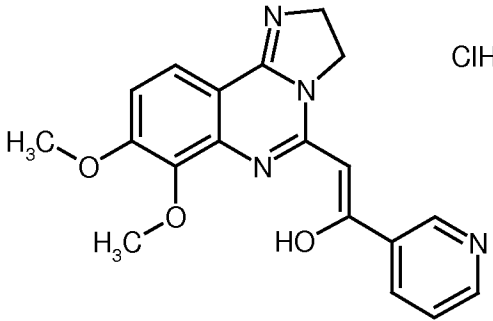
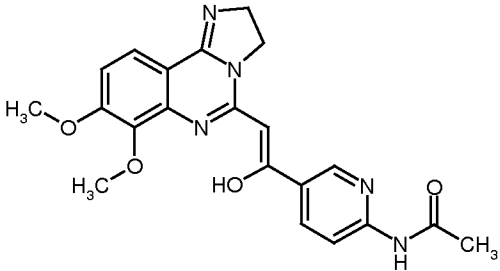
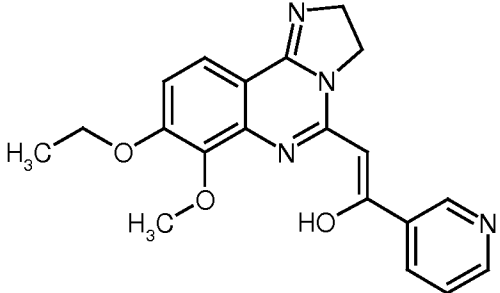
In vitro PI3K-β inhibitor aktivnost: B

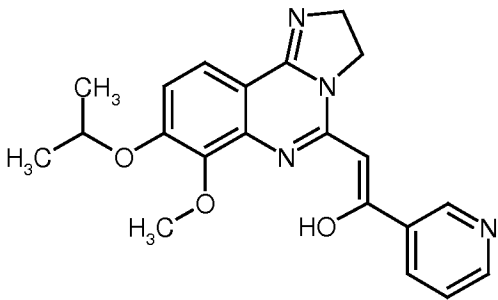
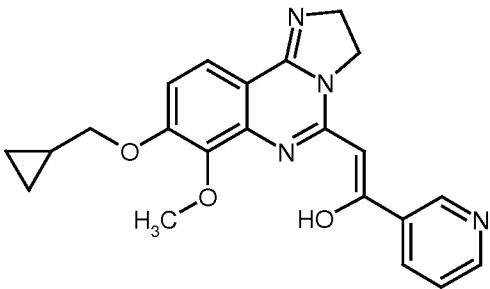
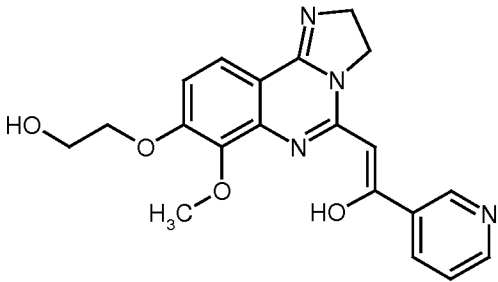
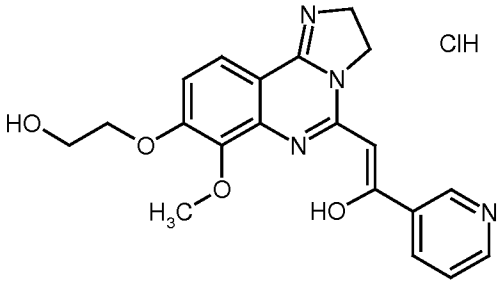
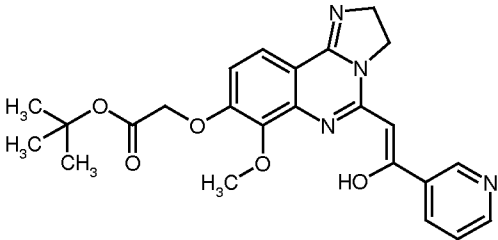
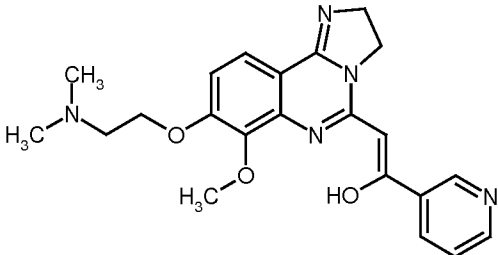
In vitro PI3K-γ inhibitor aktivnost: A

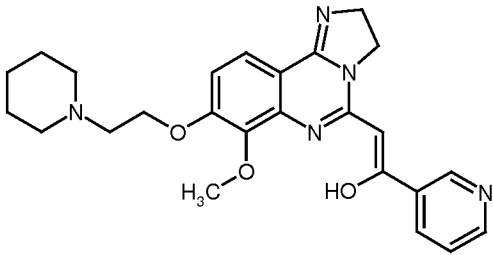
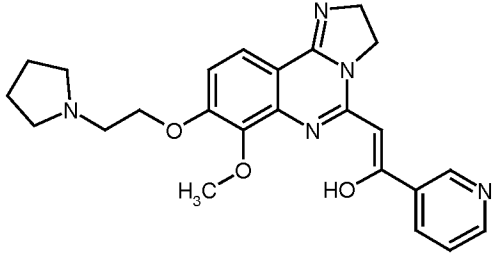
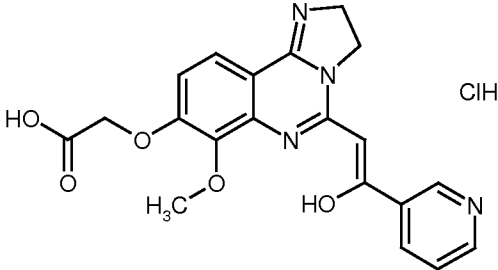
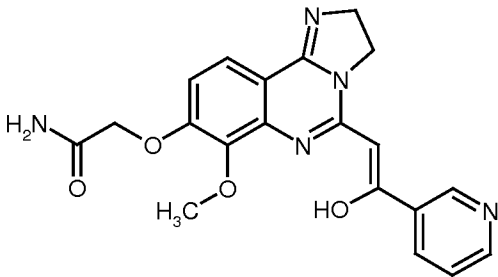
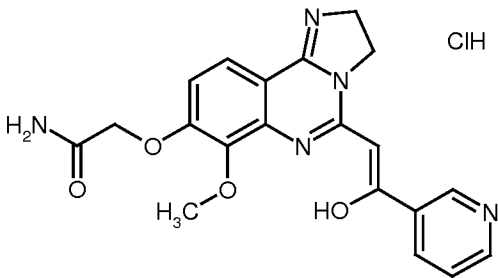
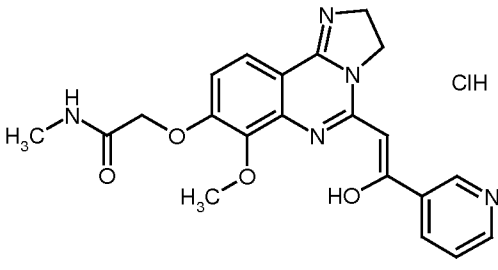
35 H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ:2.03(quint 2H J=6.6Hz), 3.46(m 4H), 3.56(m 4H), 3.96(s 3H), 3.99(br d 2H J=8.2Hz), 4.05(br d 2H J=8.2Hz), 4.15(t 2H J=6.6Hz), 5.66(s 1H), 6.98(d J=8.8Hz), 7.50(dd 1H J=7.7Hz, 4.7Hz), 7.57(d 1H J=8.8Hz), 8.29(br d 1H J=7.7Hz), 8.67(br d 1H J=4.7Hz), 9.14(s 1H), 13.76(s 1H)

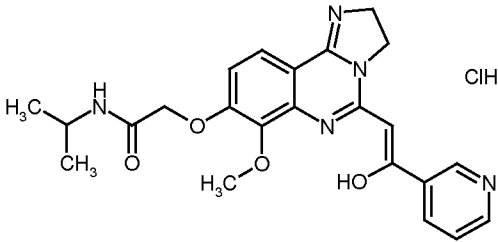
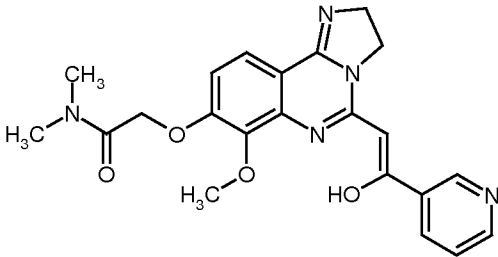
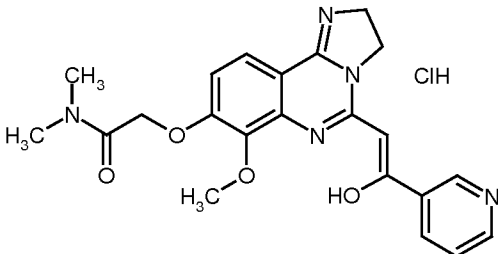
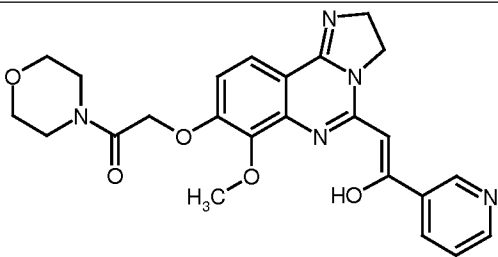
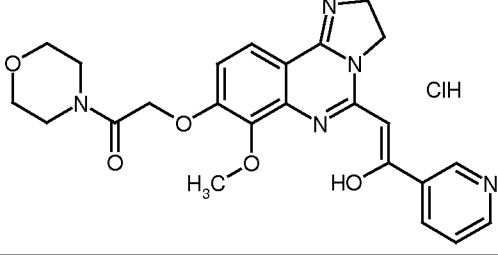
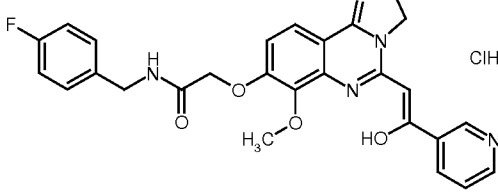
U sličnoj metodi u skladu sa Primjerima 1-1 do 1-8 gore, spojevi u Primjerima 1-9 do 1-210 su sintetizirani.

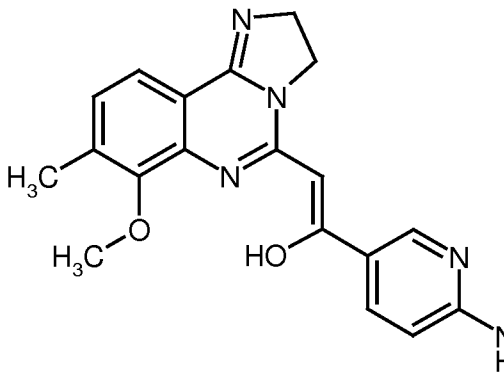
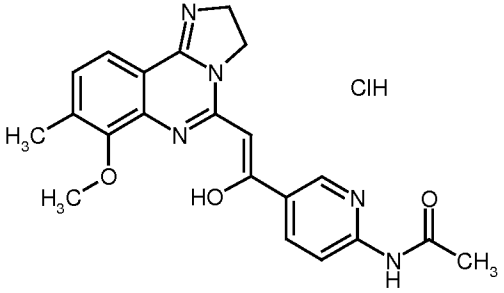
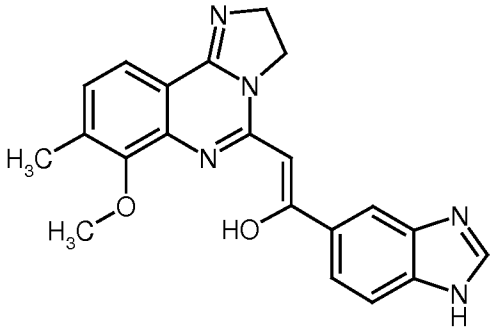
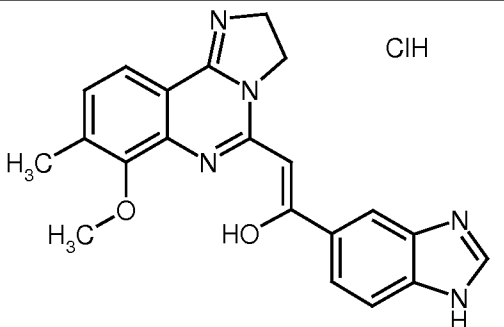
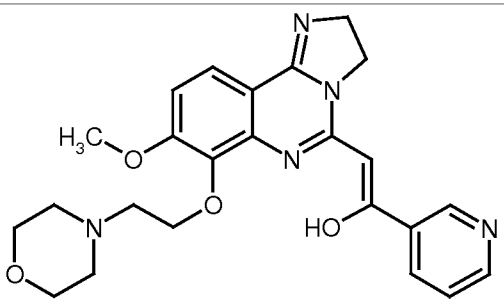
Tablica 1

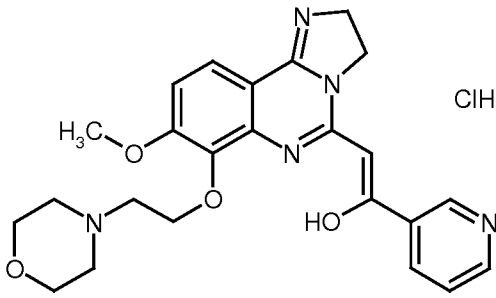
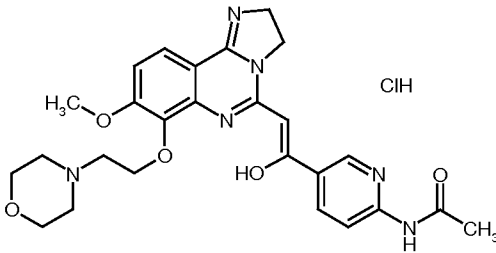
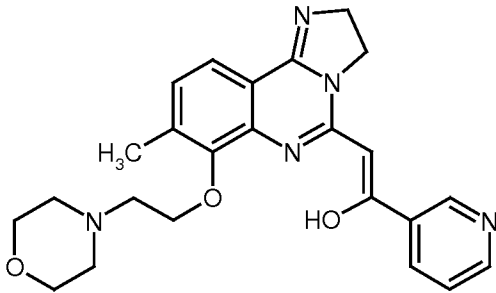
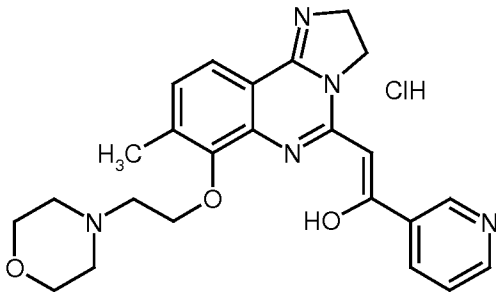
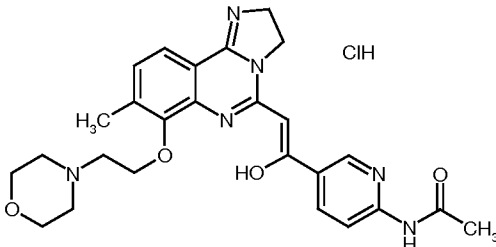
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-9		372,81	337	245(dec.)	A
1-10		350,38	351	269-270	A
1-11		386,84	351	249-250	A
1-12		407,43	408	270(dec.)	A
1-13		364,41	365	267-268	A

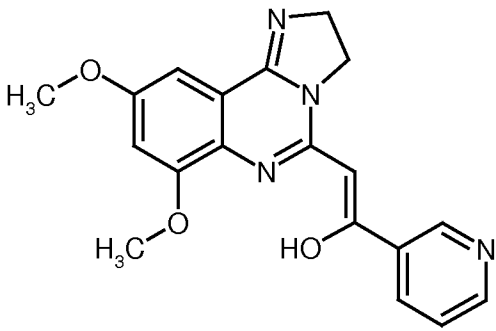
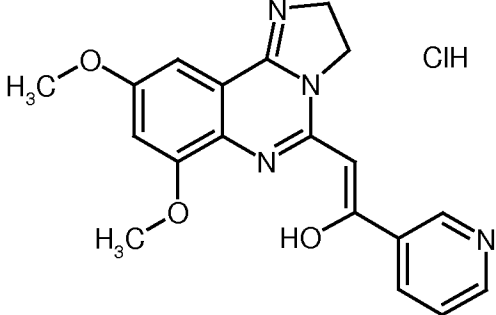
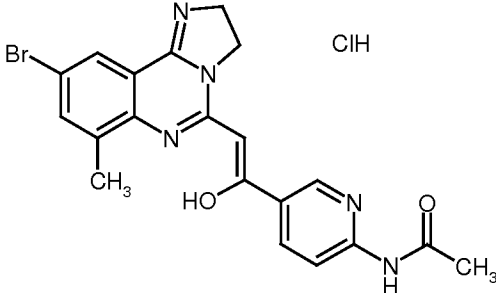
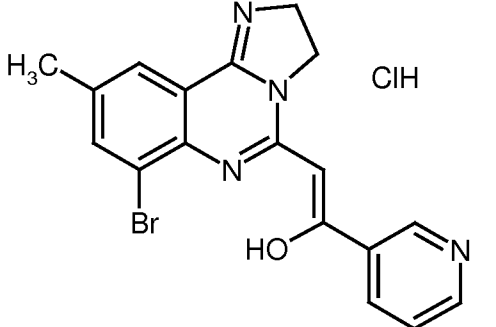
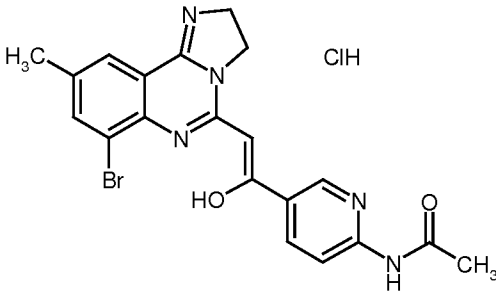
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-14		378,43	379	252-253	A
1-15		390,45	391	254(dec.)	B
1-16		380,41	381	264-265	A
1-17		416,87	381	215(dec.)	A
1-18		450,50	451	184-186	B
1-19		407,48	408	183-184	B

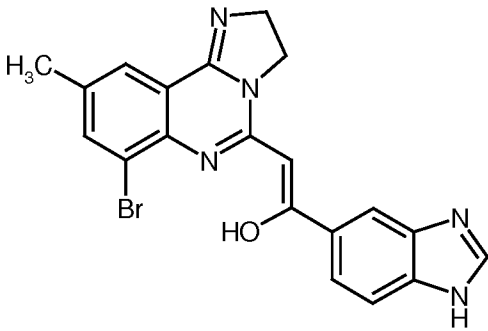
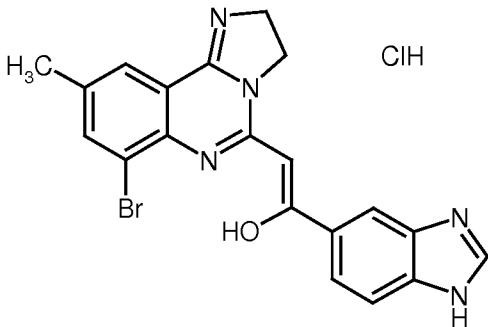
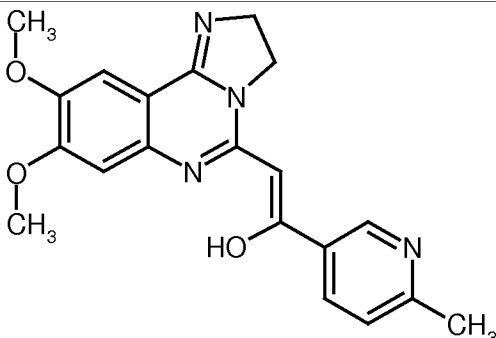
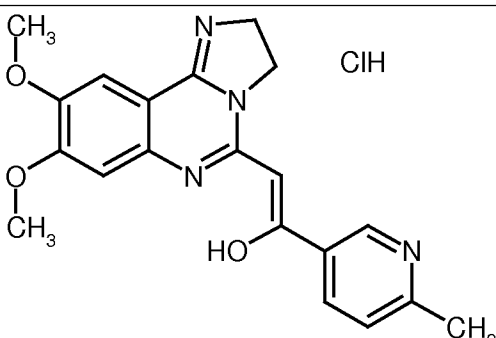
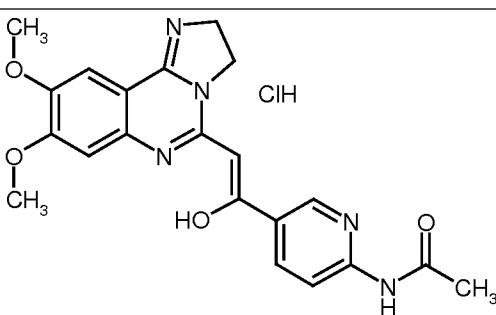
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-20		447,54	448	162-163	B
1-21		433,51	434	204-205	A
1-22		430,85	395	240(dec.)	A
1-23		393,41	394	297-298	A
1-24		429,87	394	235(dec.)	A
1-25		443,89	408	240(dec.)	A

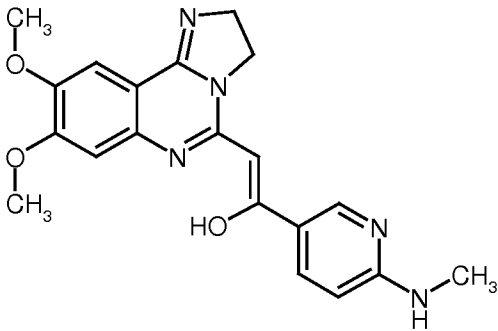
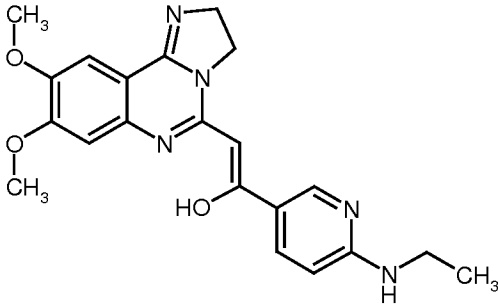
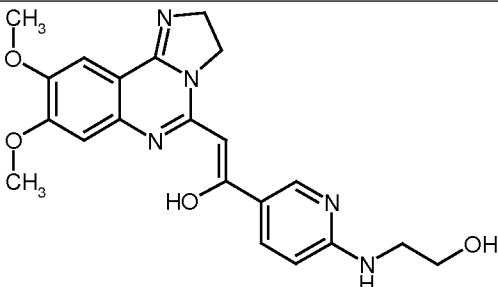
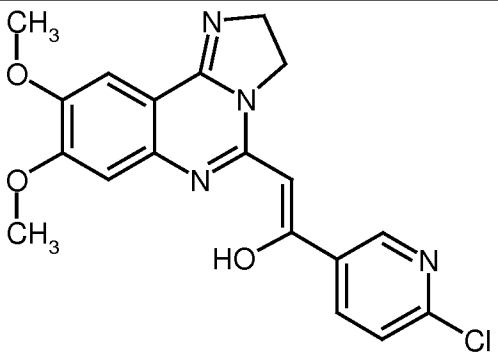
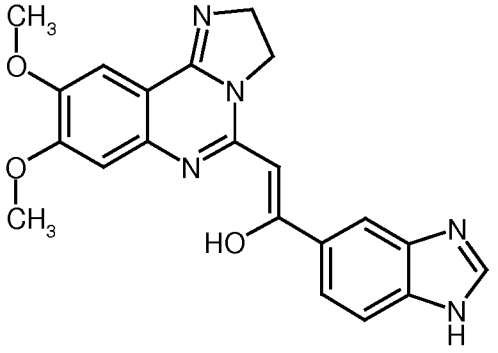
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-26		471,95	436	245(dec.)	A
1-27		421,46	422	241-242	A
1-28		457,92	422	205(dec.)	A
1-29		463,50	464	234-235	A
1-30		499,96	464	240-241	A
1-31		537,98	502	230-231	B

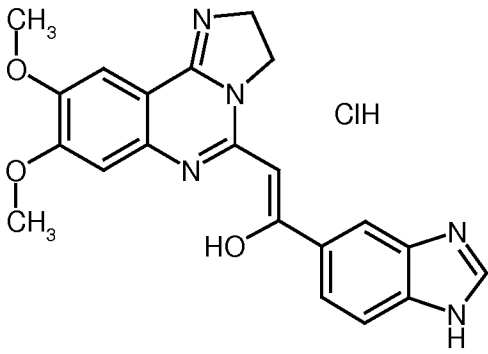
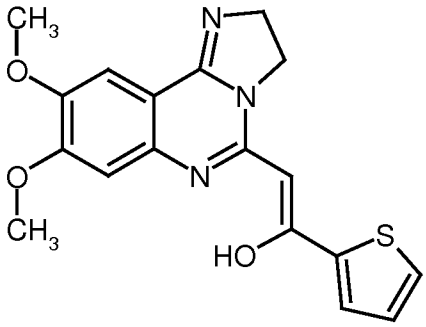
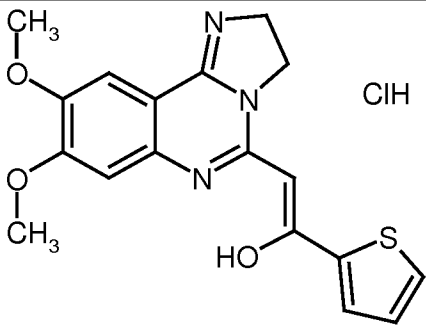
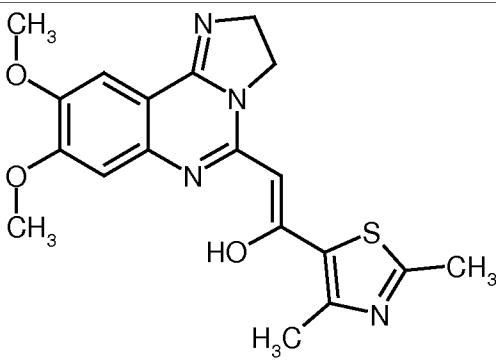
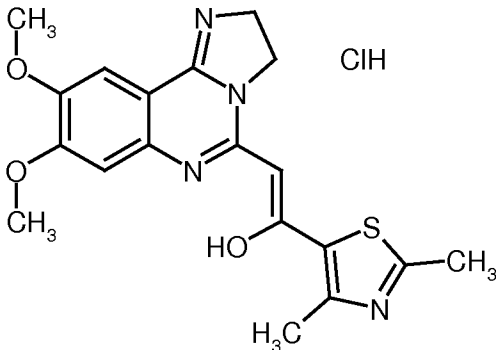
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-32		391,43	392	>285	A
1-33		427,89	392	273	A
1-34		373,42	374	>285	A
1-35		409,88	374	270	A
1-36		449,51	450	197	A

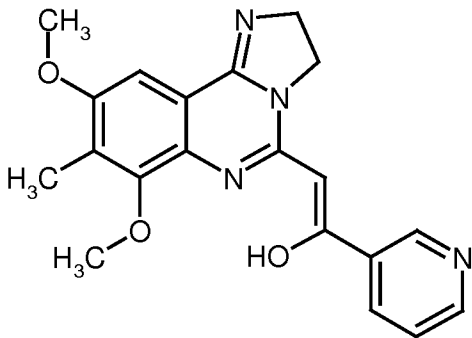
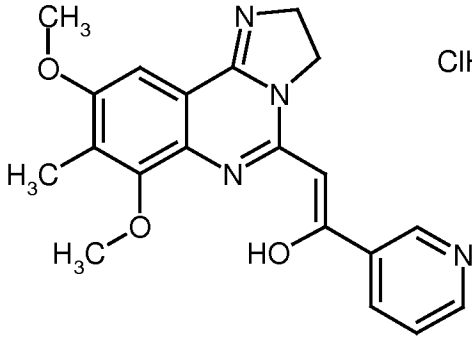
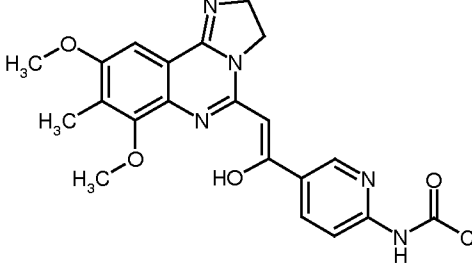
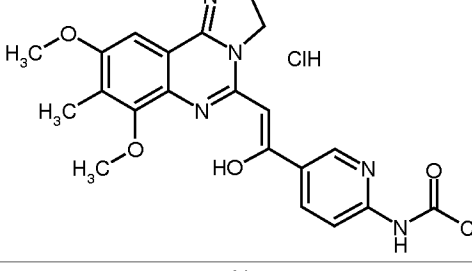
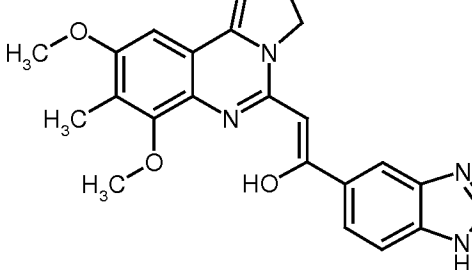
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-37		485,97	450	215	A
1-38		543,03	507	260	A
1-39		433,51	434	217	B
1-40		469,98	434	256(dec.)	B
1-41		527,03	491	271	A

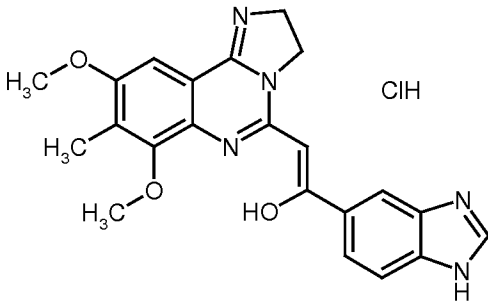
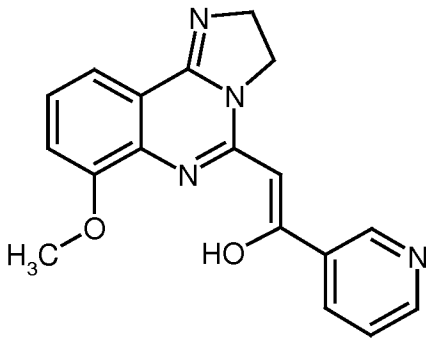
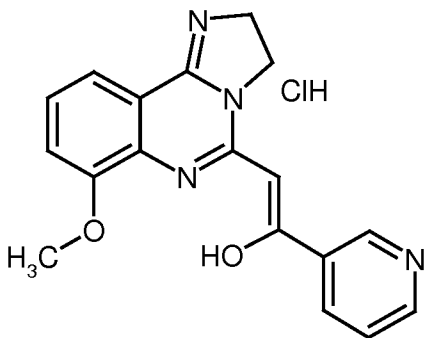
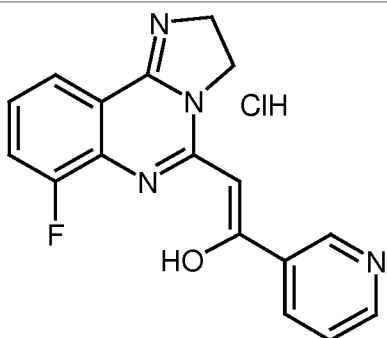
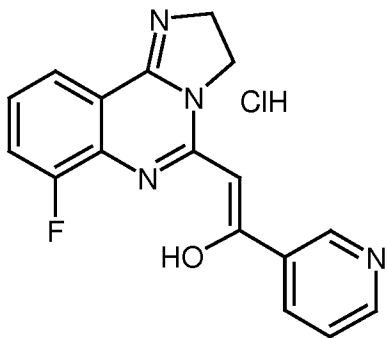
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-42		350,38	351	218	A
1-43		386,84	351	290(dec.)	A
1-44		476,76	442, 440	>290	B
1-45		419,71	385, 383	>290	B
1-46		476,76	442, 440	>285	A

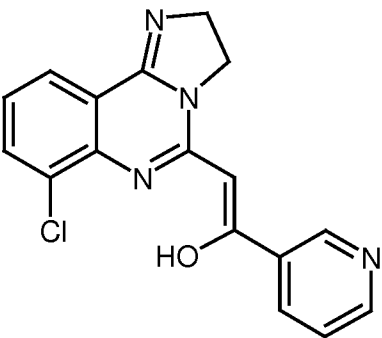
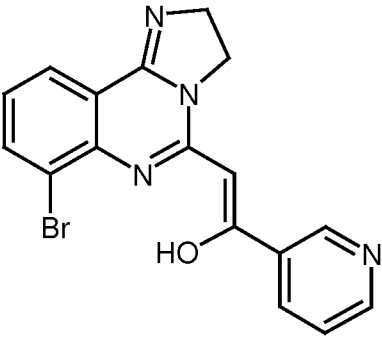
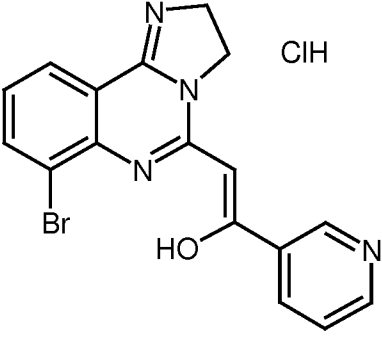
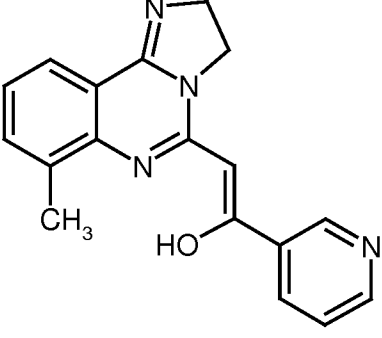
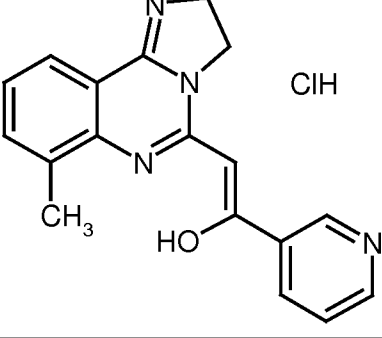
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-47		422,29	424, 422	>285	B
1-48		458,75	424, 422	>285	B
1-49		364,41	365	200-204	A
1-50		400,87	365	260(dec.)	B
1-51		443,89	408	275-280	B

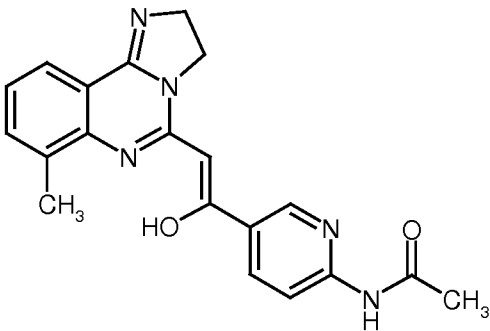
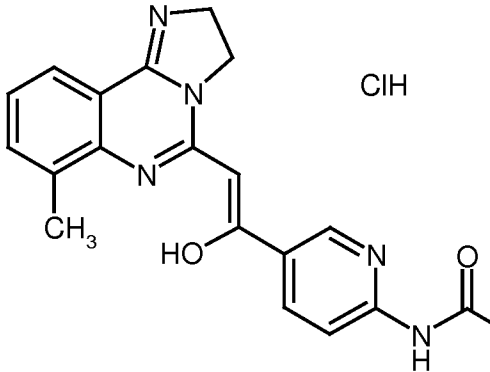
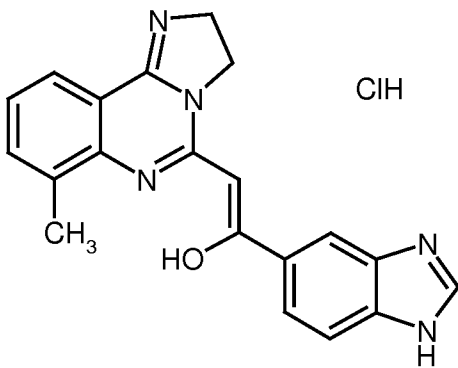
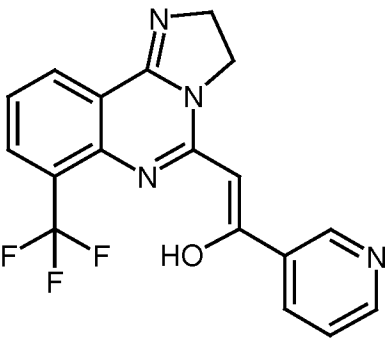
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-52		379,42	380	321-325	B
1-53		393,45	394	195-198	B
1-54		409,45	410	207	B
1-55		384,83	385	283	B
1-56		389,42	390	212-215	A

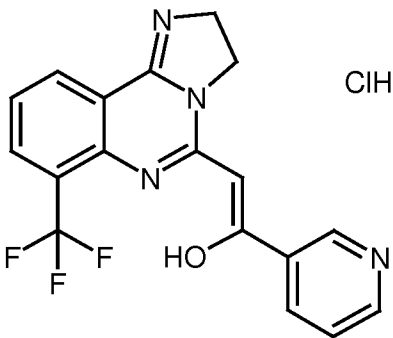
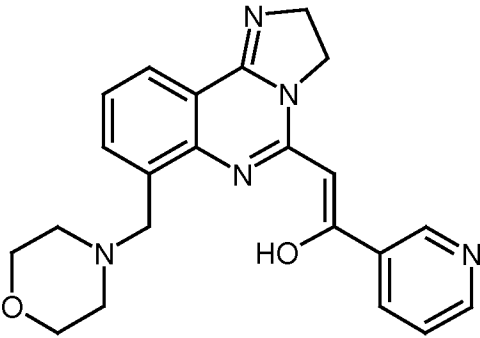
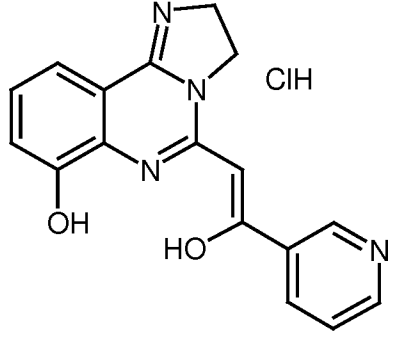
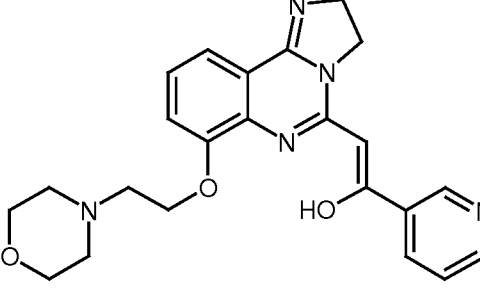
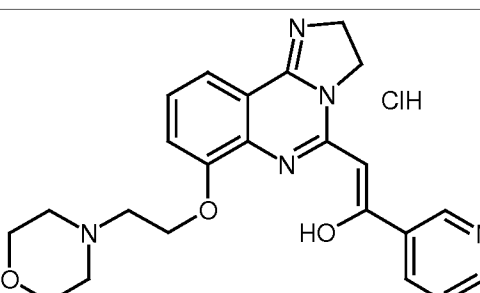
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-57		425,88	390	240(dec.)	A
1-58		355,42	356	250	B
1-59		391,88	356	266-268	B
1-60		384,46	385	292	A
1-61		420,92	385	268-271	A

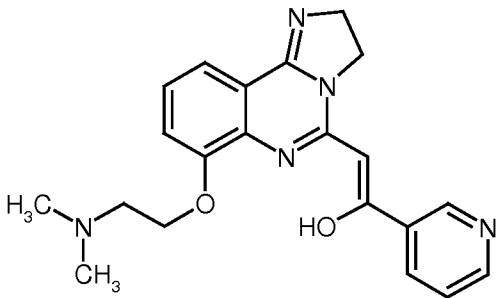
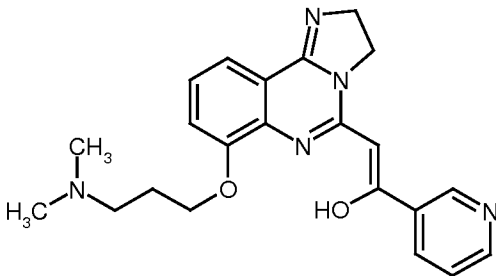
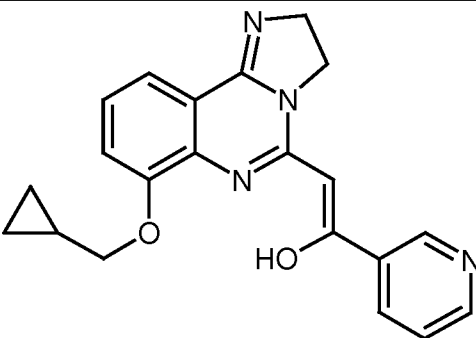
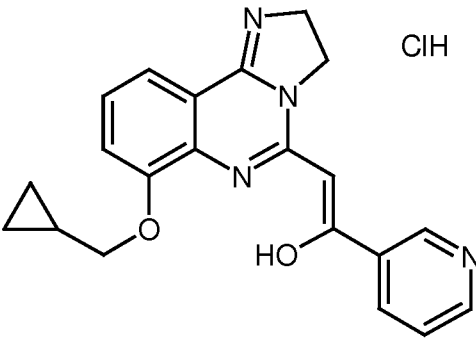
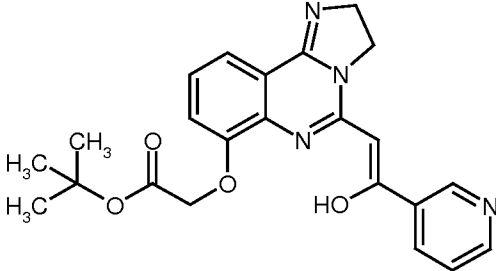
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-62		364,41	365	278	A
1-63		400,87	365	285	A
1-64		421,46	422	>285	A
1-65		457,92	422	>285	A
1-66		403,44	404	280	B

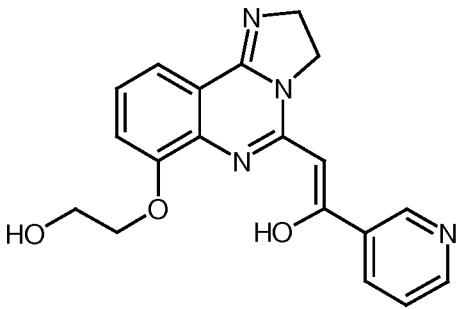
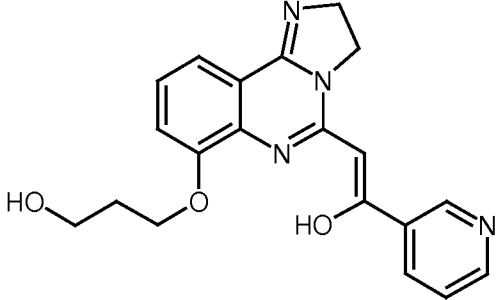
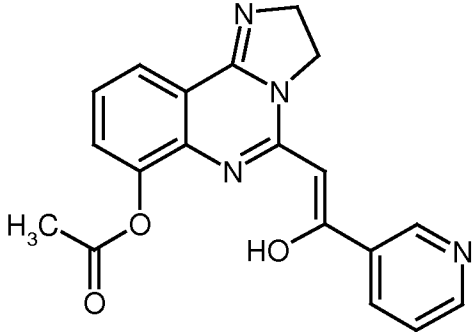
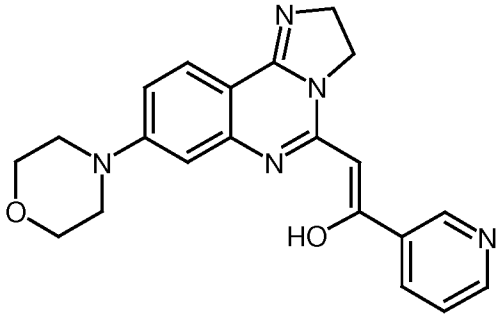
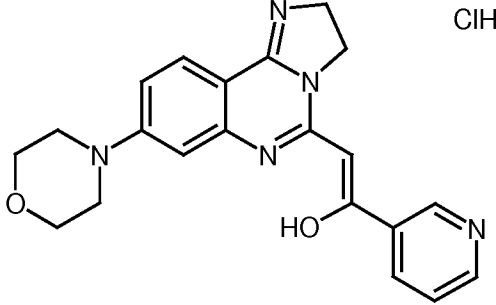
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-67		439,91	404	>285	B
1-68		320,35	321	275	A
1-69		356,81	321	285	A
1-70		308,32	309	218	A
1-71		344,78	309	303	B

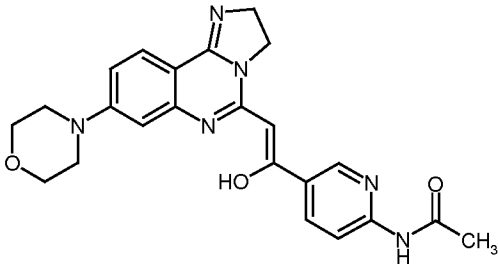
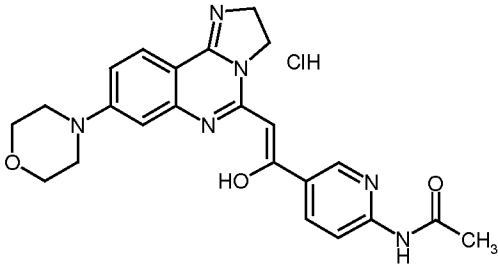
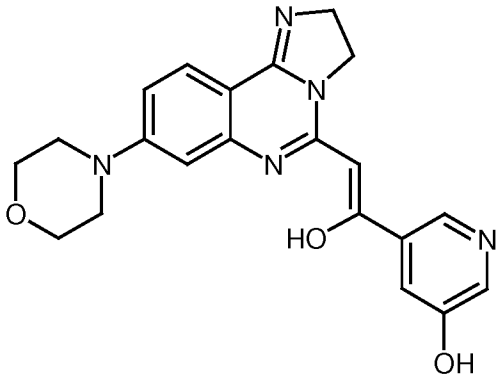
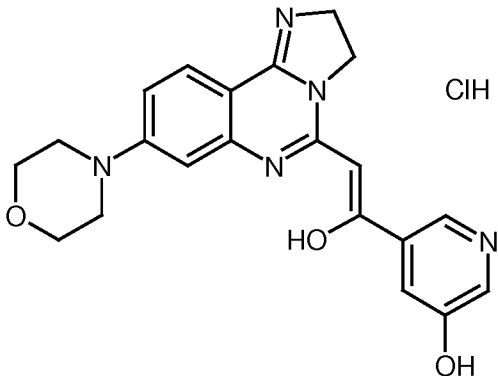
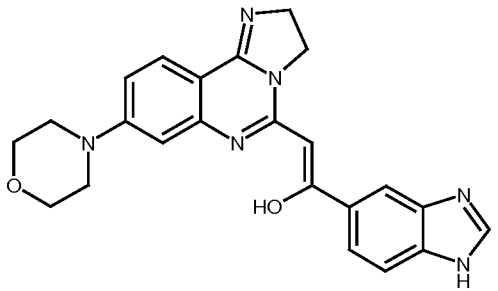
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-72		324,77	325	210(dec.)	B
1-73		369,22	371, 369	120(dec.)	B
1-74		405,68	371, 369	246	B
1-75		304,35	305	248	B
1-76		340,82	305	>290	B

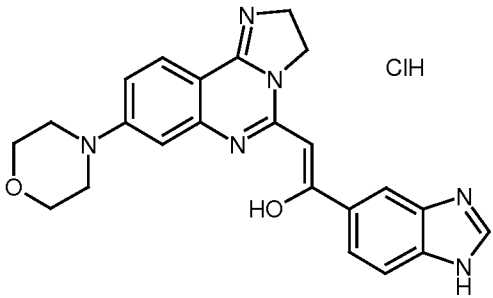
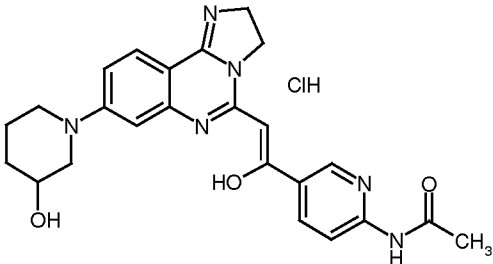
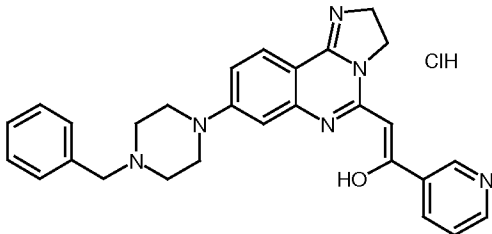
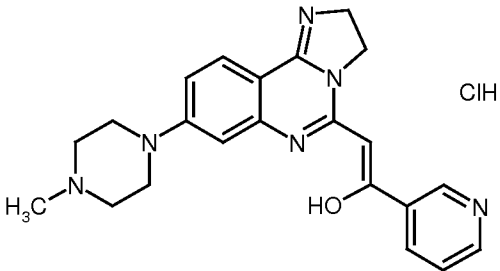
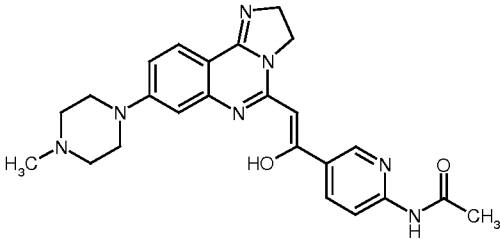
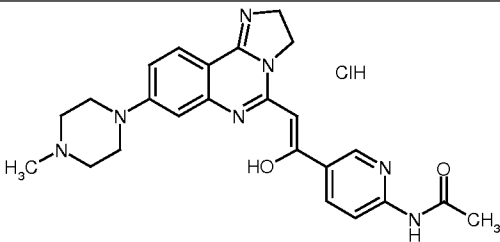
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-77		361,41	362	>285	A
1-78		397,87	362	>285	A
1-79		379,85	344	>285	A
1-80		358,33	359	275	B

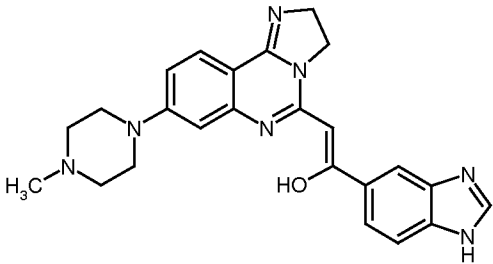
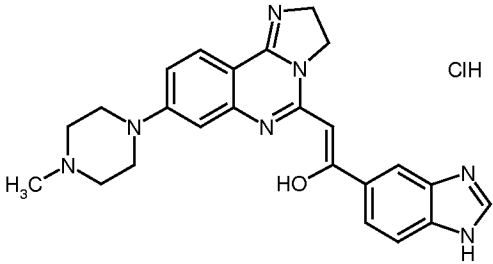
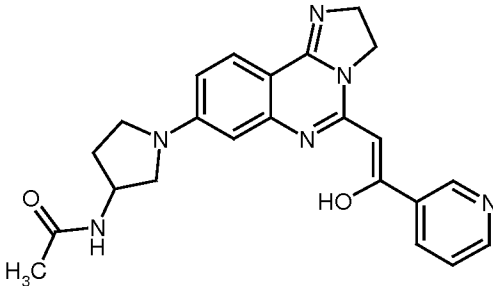
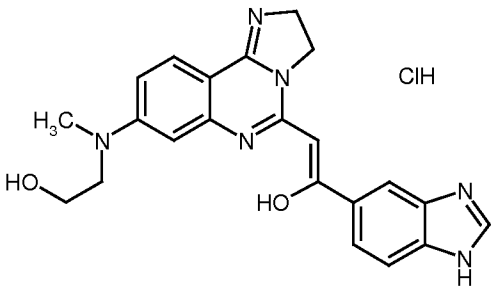
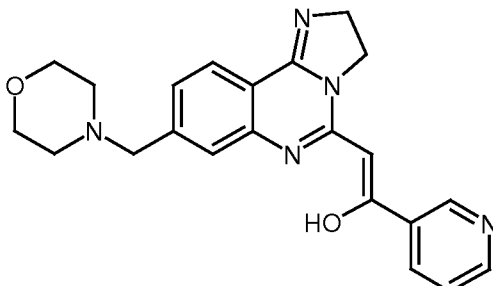
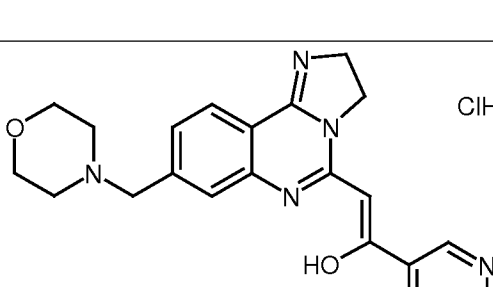
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-81		394,79	359	>290	B
1-82		389,46	390	198 - 202 (dec.)	B
1-83		342,79	307	>250	B
1-84		419,49	420	195-196	B
1-85		455,95	420	261-262	B

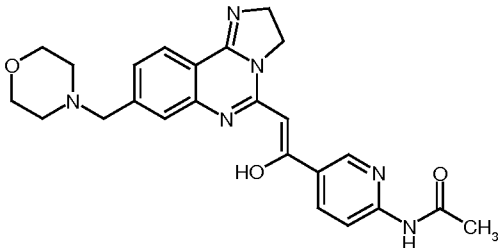
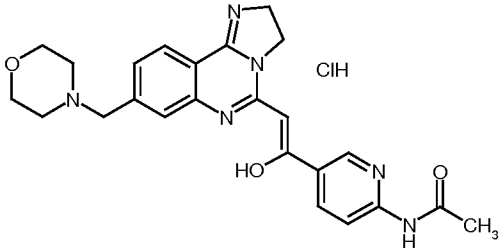
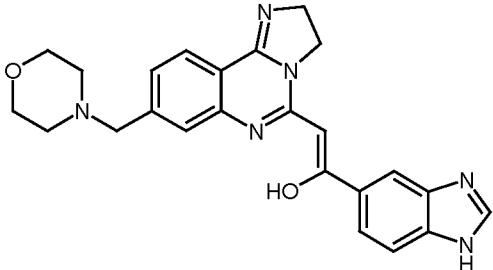
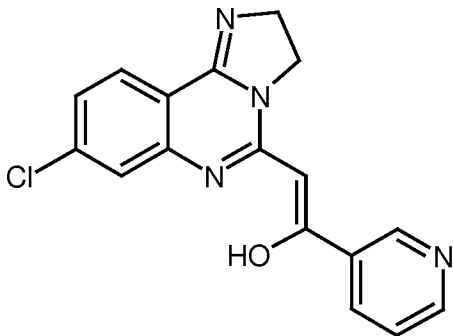
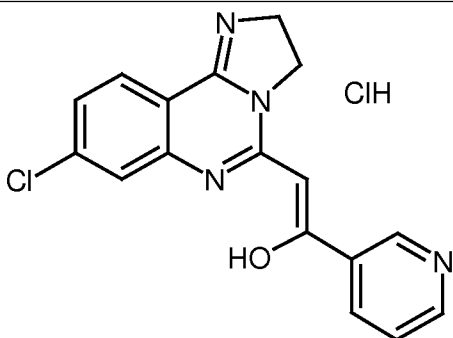
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-86		377,45	378	186-187	B
1-87		391,48	392	235(dec.)	B
1-88		360,42	361	203(dec.)	B
1-89		396,88	361	>300	B
1-90		420,47	421	222-223	A

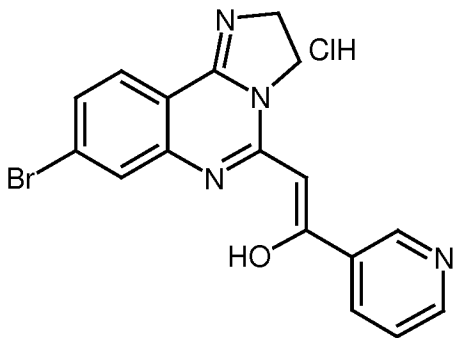
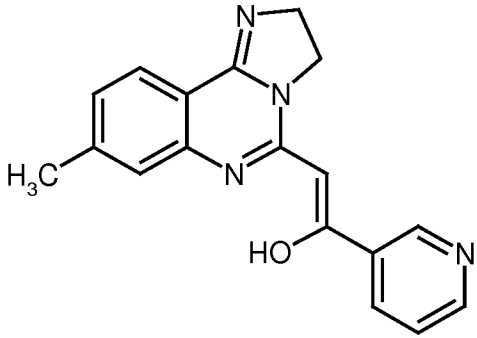
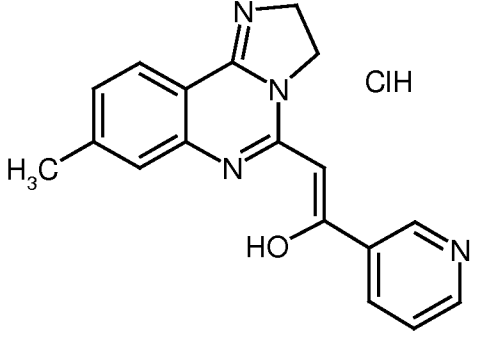
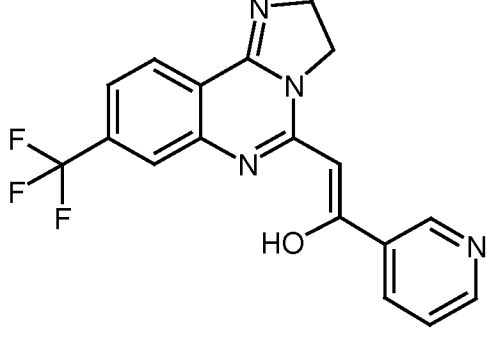
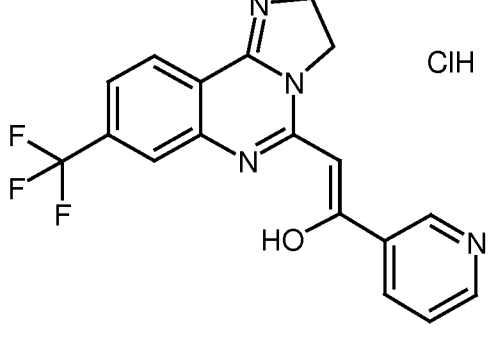
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-91		350,38	351	211-212	B
1-92		364,41	365	203-205	A
1-93		348,36	349	225-226	B
1-94		375,43	376	282	B
1-95	 ClH	411,89	376	>300	B

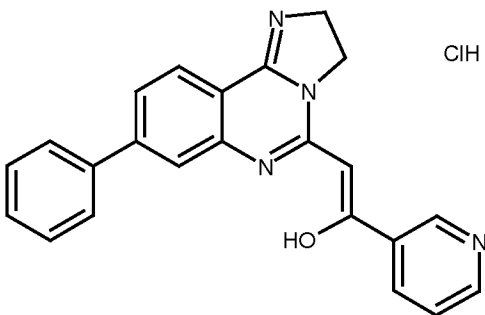
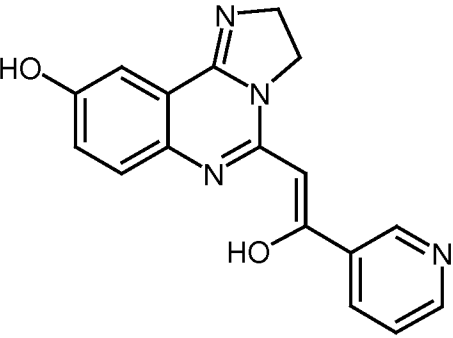
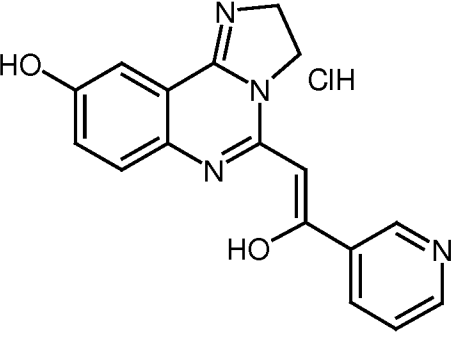
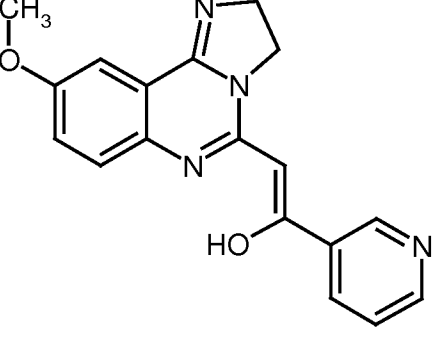
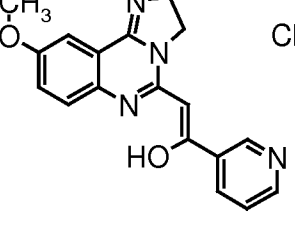
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-96		432,49	433	269(dec.)	A
1-97		468,95	433	246	A
1-98		391,43	392	337(dec.)	A
1-99		427,89	392	312(dec.)	A
1-100		414,47	415	232	A

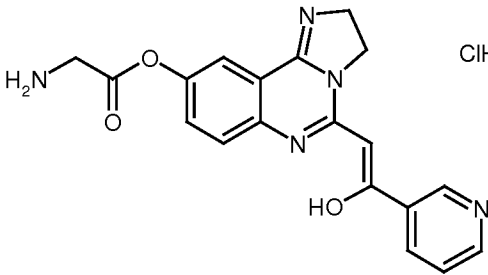
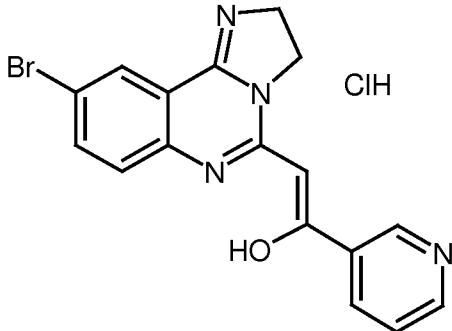
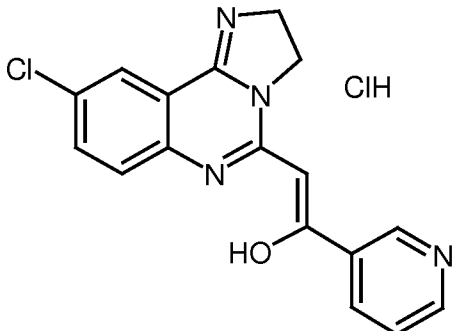
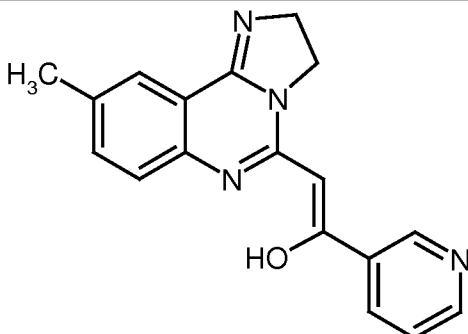
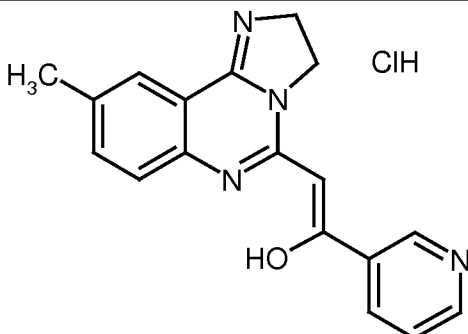
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-101	 ClH	450,93	415	286(dec.)	A
1-102	 ClH	482,97	447	238(dec.)	B
1-103	 ClH	501,04	466	257	B
1-104	 ClH	424,94	389	288	B
1-105	 ClH	445,53	446	292(dec.)	B
1-106	 ClH	481,99	446	280(dec.)	B

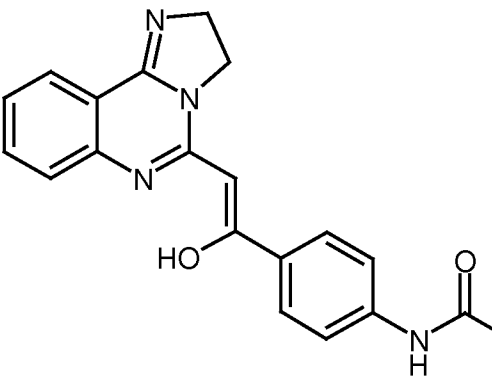
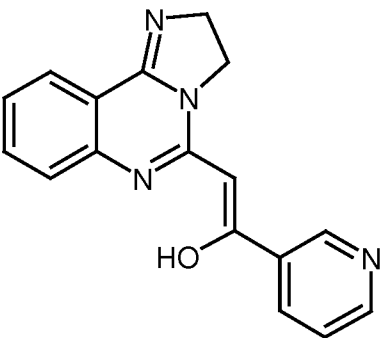
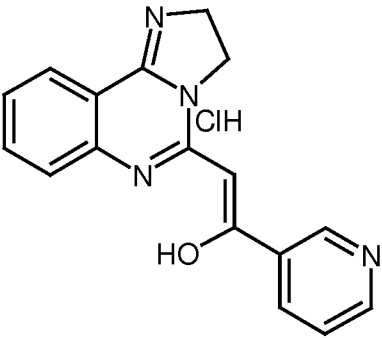
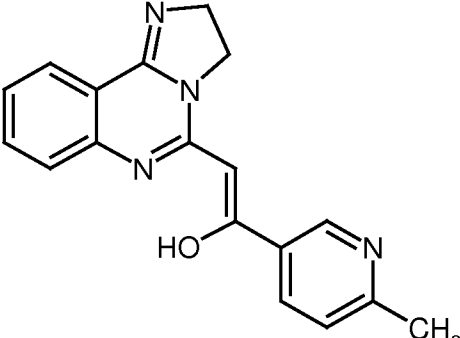
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-107		427,51	428	207	A
1-108		463,97	428	>300	B
1-109		416,49	416		A
1-110		438,92	403	231(dec.)	B
1-111		389,46	390	204	B
1-112		425,92	390	242	B

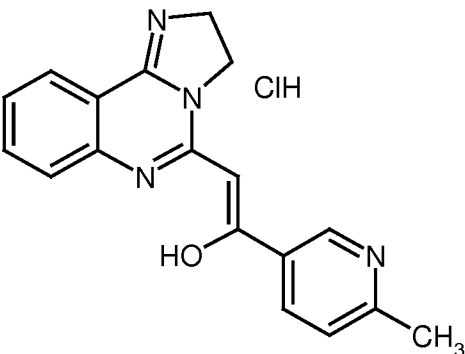
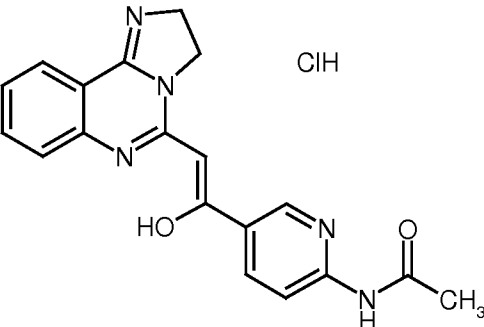
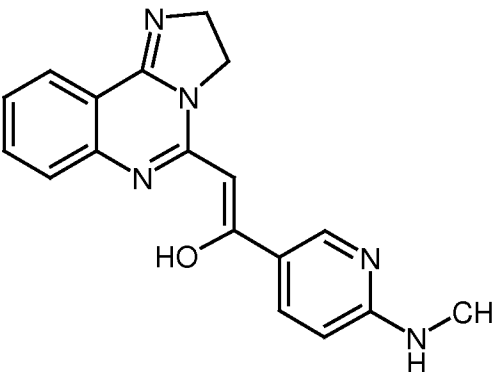
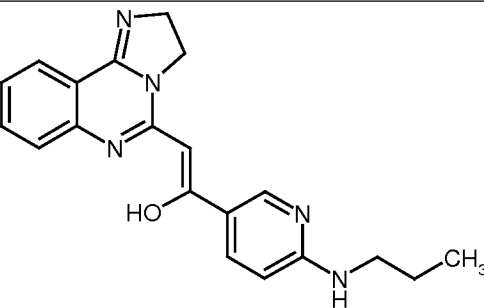
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-113		446,51	447	245	B
1-114		482,97	447	260	B
1-115		428,50	429	219	B
1-116		324,77	325	226	B
1-117		361,23	326	280(dec.)	B

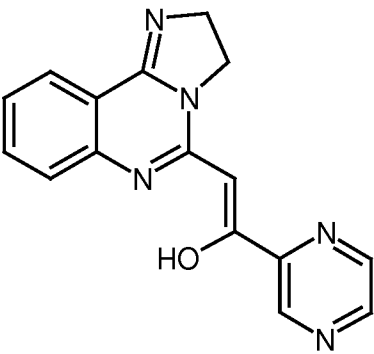
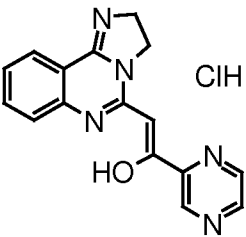
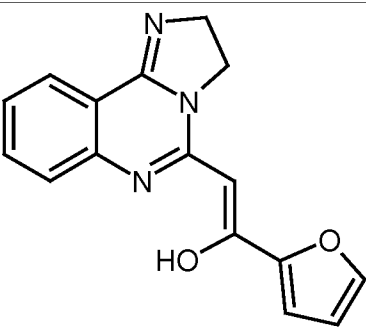
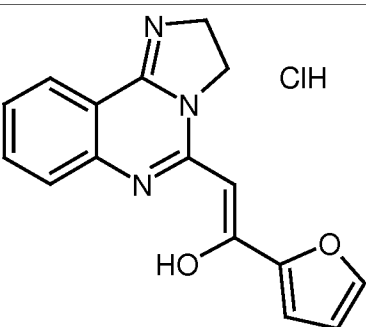
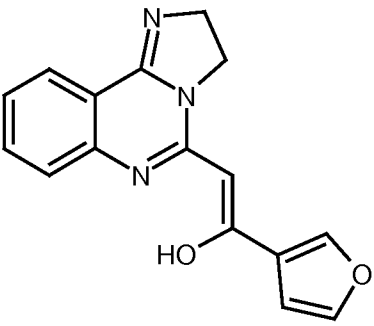
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-118		405,68	371, 369	233	B
1-119		304,35	305	224	B
1-120		340,82	305	>330	B
1-121		358,33	359	264	C
1-122		394,79	359	321	B

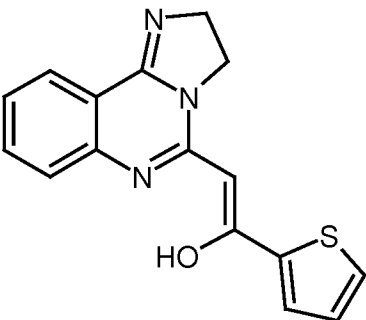
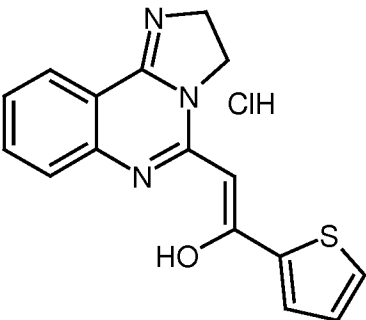
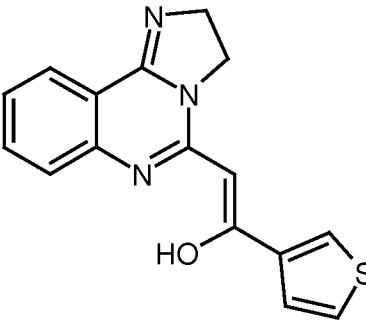
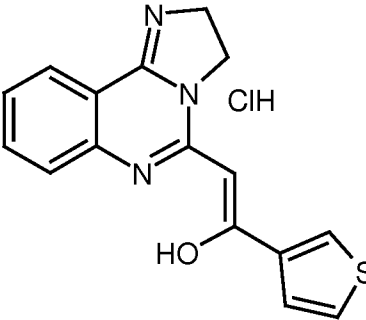
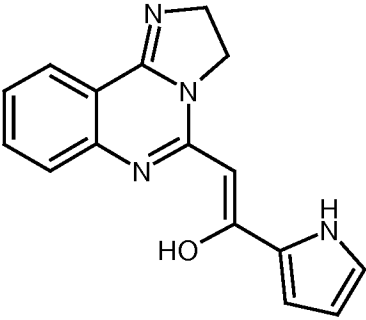
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-123	 ClH	402,89	367	>300	B
1-124	 ClH	306,33	307	302-303	B
1-125	 ClH	342,79	307	>300	A
1-126	 ClH	320,35	321	199	B
1-127	 ClH	356,81	321	>300	B

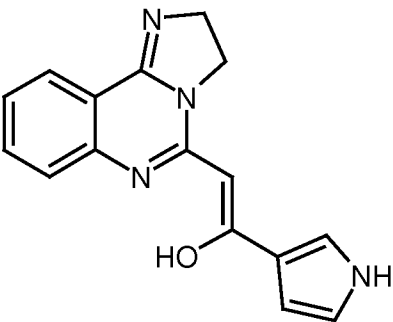
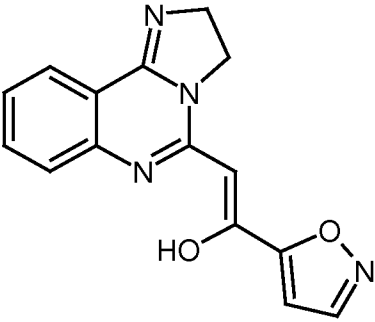
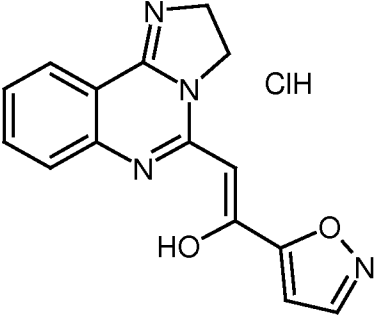
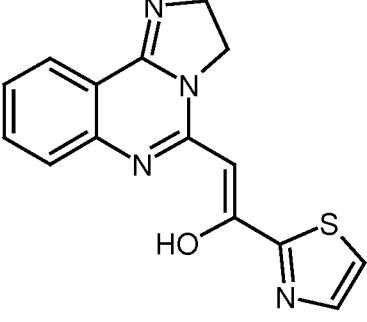
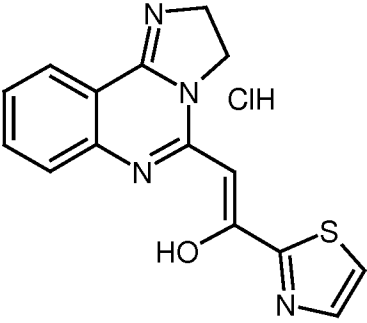
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-128		399,84	364	>300	A
1-129		405,68	371, 369	>330	B
1-130		361,23	326	>330	B
1-131		304,35	305	212	B
1-132		340,82	305	>290	B

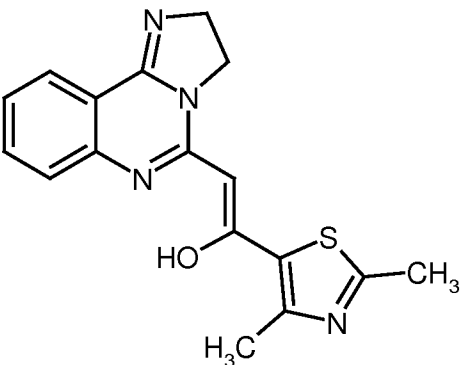
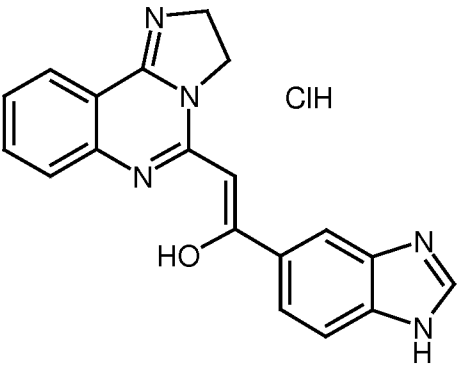
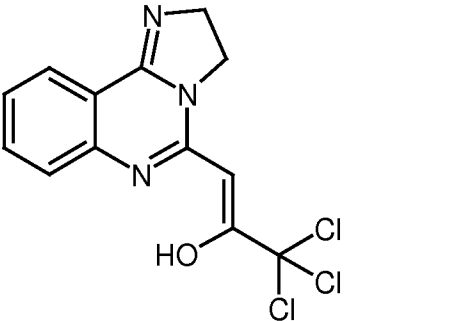
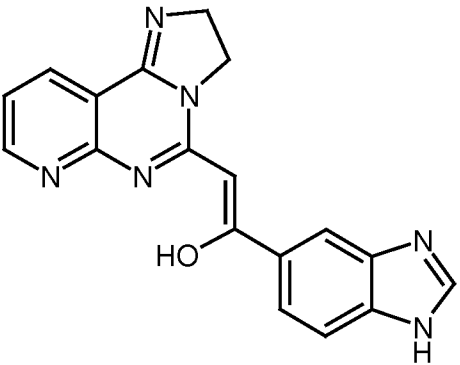
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-133		346,39	347	>300	B
1-134		290,33	291	202	B
1-135		326,79	291	260(dec.)	B
1-136		304,35	305	217-219	B

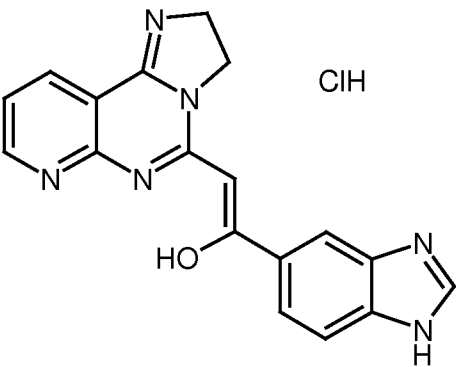
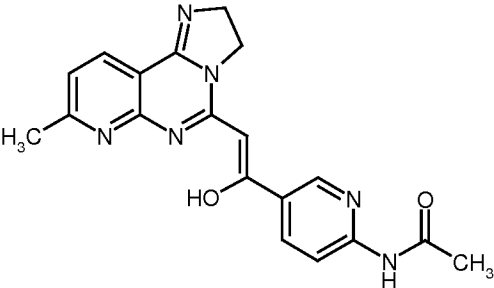
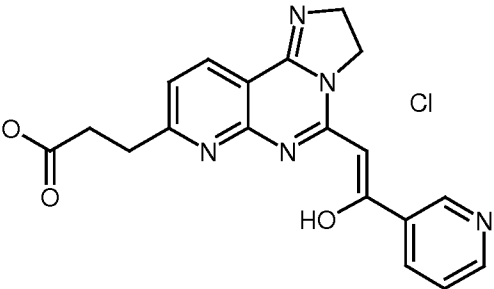
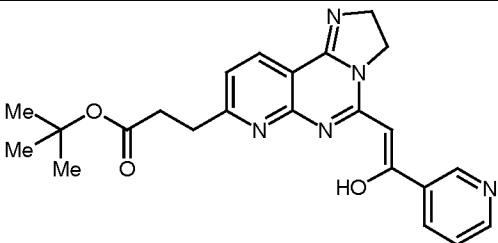
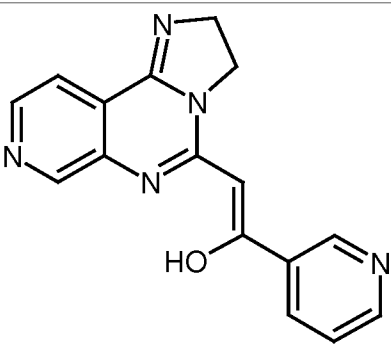
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-137		340,82	305	>300	B
1-138		383,84	348	327	A
1-139		319,37	320	232-237	A
1-140		347,42	348	197	B

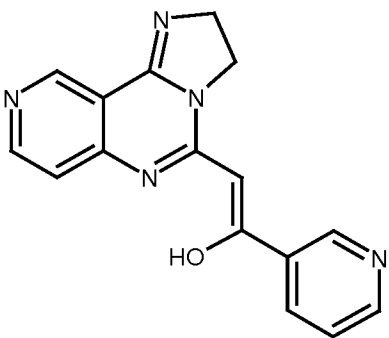
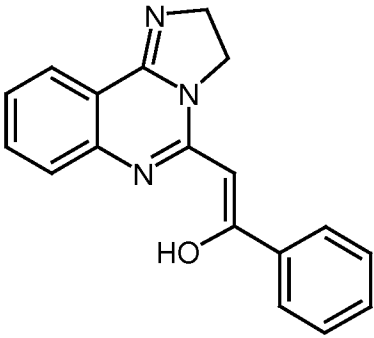
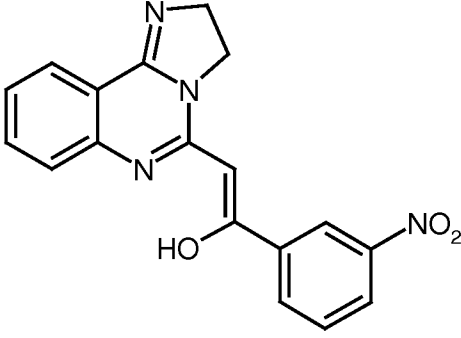
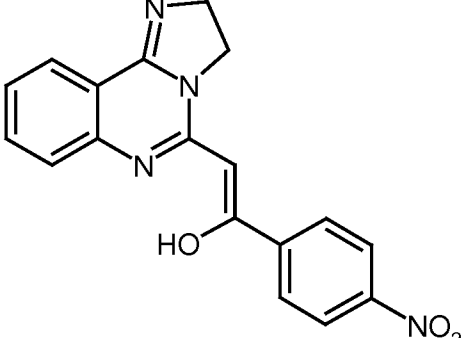
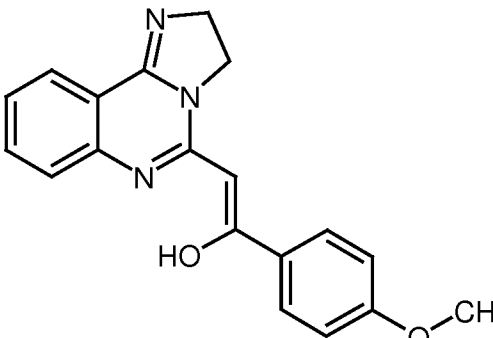
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-141		291,31	292	233-235	B
1-142		327,78	292	217-222	B
1-143		279,30	280	192	B
1-144		315,76	280	>300	B
1-145		279,30	280	155-156	B

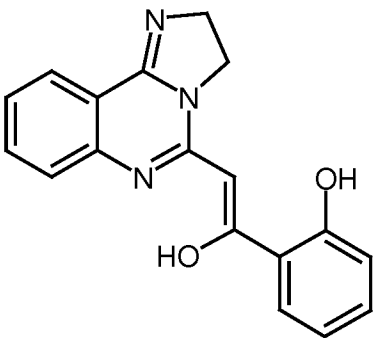
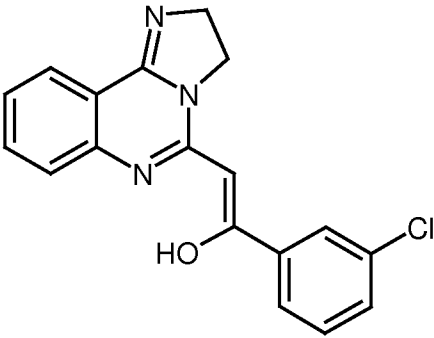
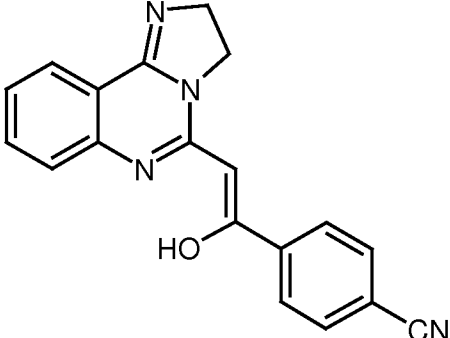
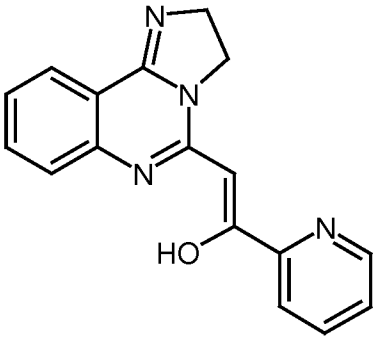
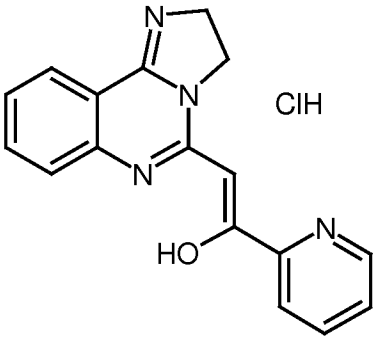
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-146		295,37	296	193	A
1-147		331,83	296	>300	A
1-148		295,37	296	182-183	B
1-149		331,83	296	>300	A
1-150		278,32	279	247	B

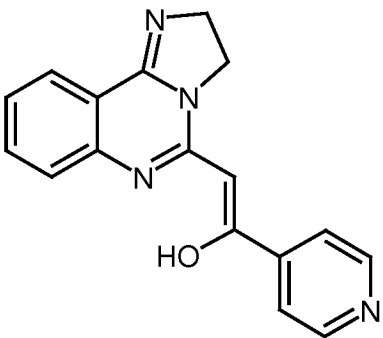
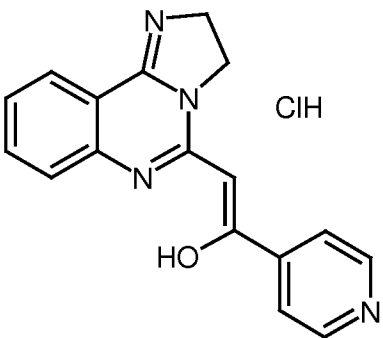
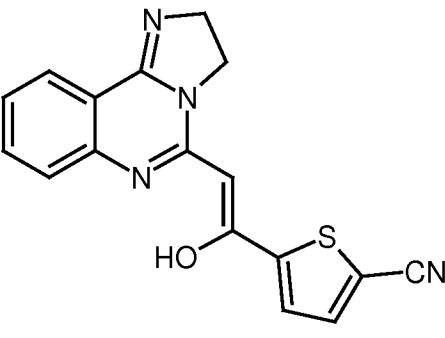
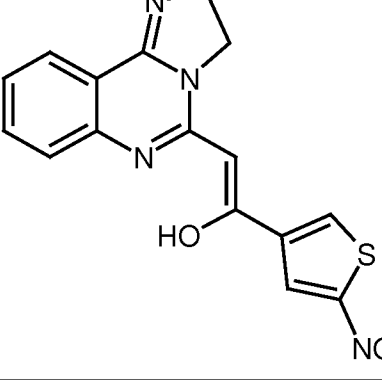
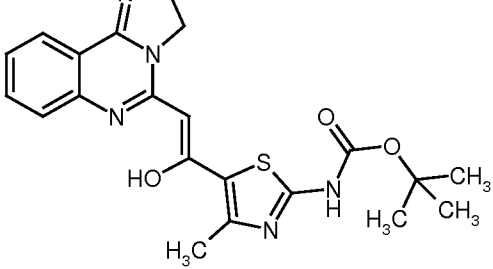
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-151		278,32	279	247-249	A
1-152		280,29	281	148	B
1-153		316,75	281	245(dec.)	B
1-154		296,35	297	208-210	A
1-155		332,81	297	> 300	B

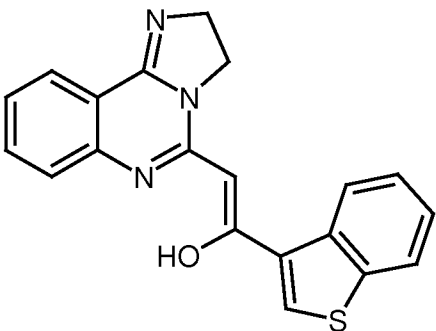
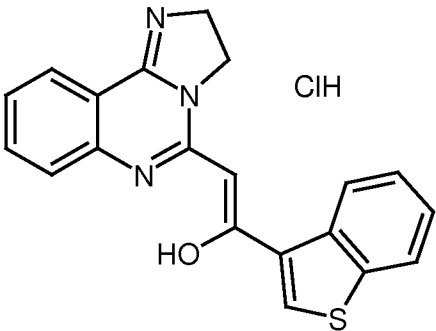
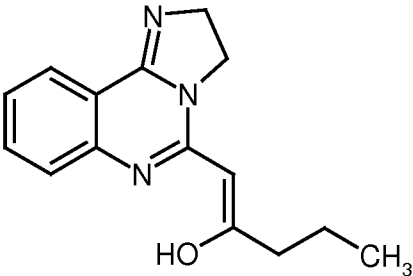
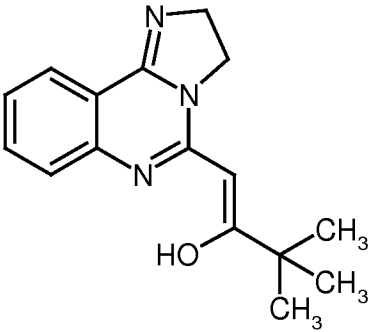
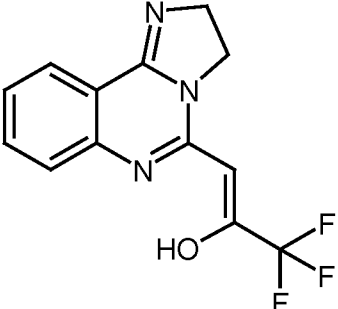
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-156		324,41	325	222	A
1-157		365,83	330	>300	B
1-158		330,60	330	190(dec.)	B
1-159		330,35	331	>300	A

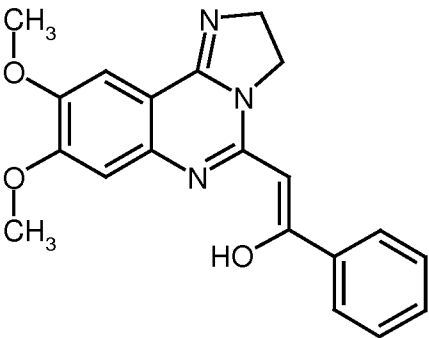
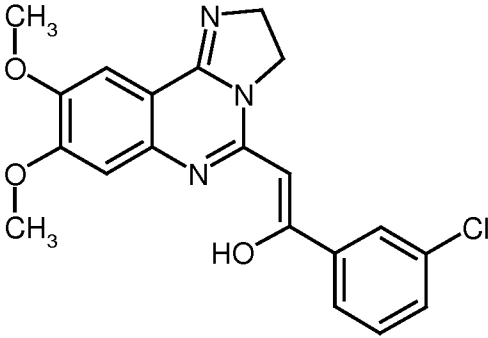
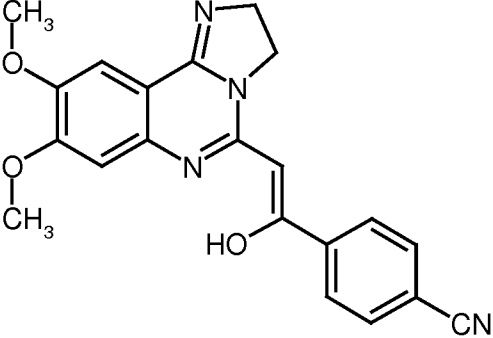
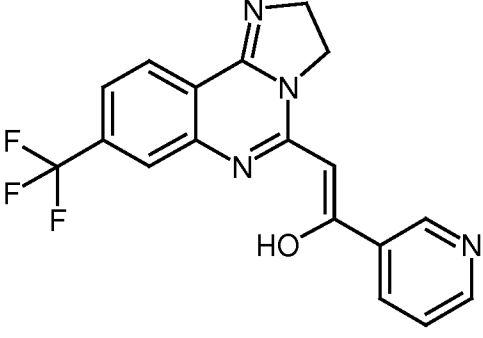
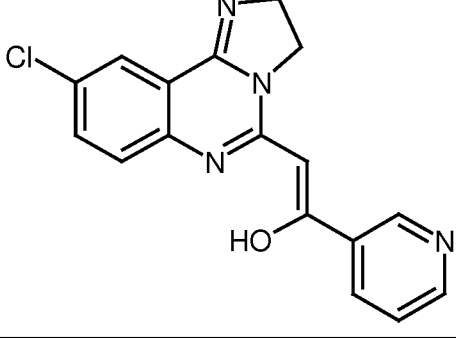
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-160		366,81	331	247(dec.)	B
1-161		362,39	363	>300	B
1-162		399,84	400	>300	B
1-163		419,49	420	200	B
1-164		291,31	292	230	B

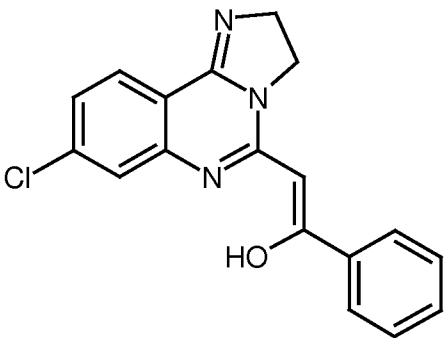
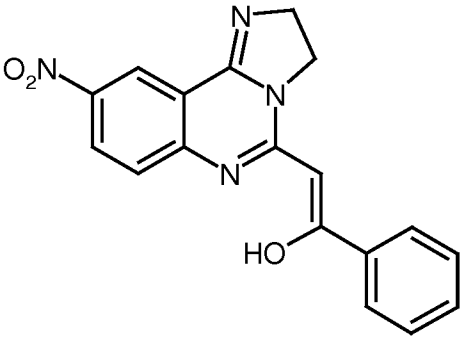
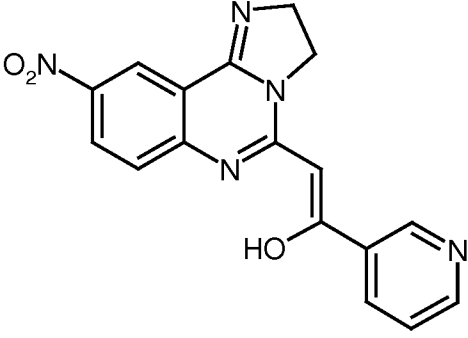
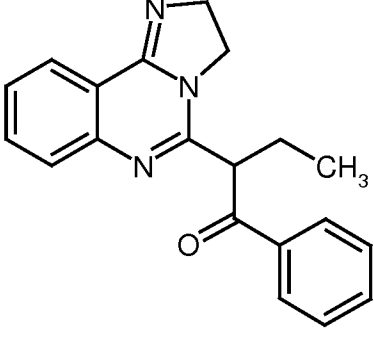
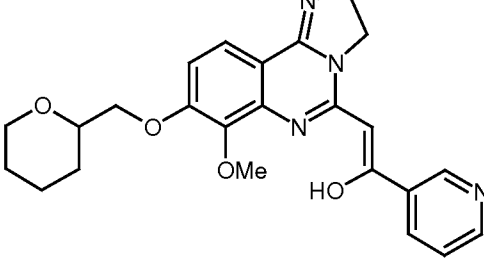
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-165		291,31	292	250	B
1-166		289,34	290	130-139	C
1-167		334,34	335	276	D
1-168		334,34	335	240-248	D
1-169		319,37	320	212-214	D

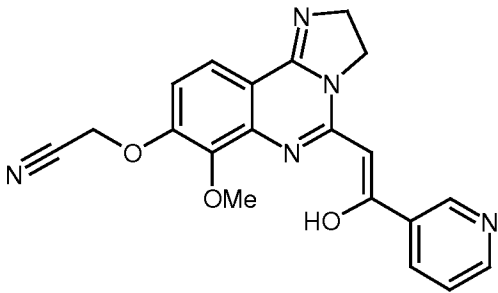
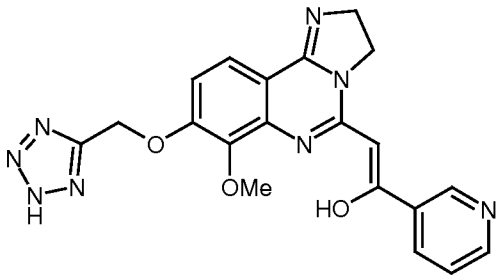
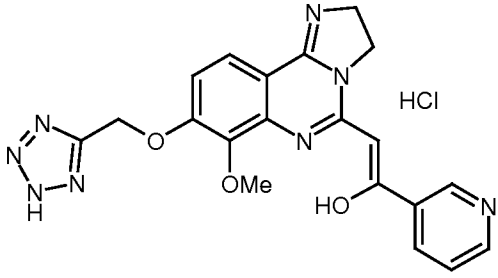
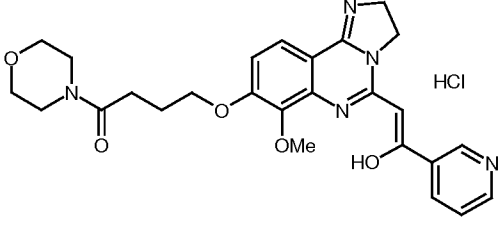
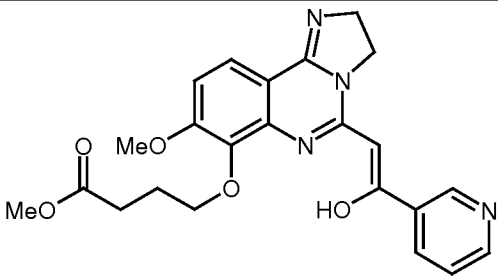
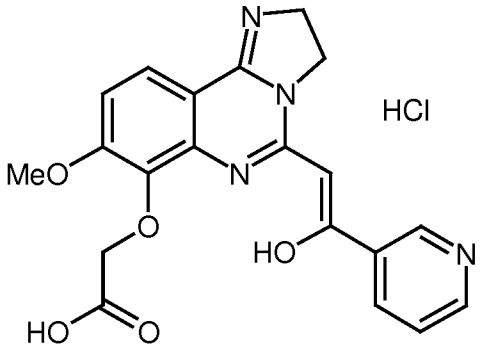
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-170		305,34	306	252-256	D
1-171		323,78	324	224-227	D
1-172		314,35	315	260-264	D
1-173		290,33	291	195	C
1-174		326,79	291	235-240	C

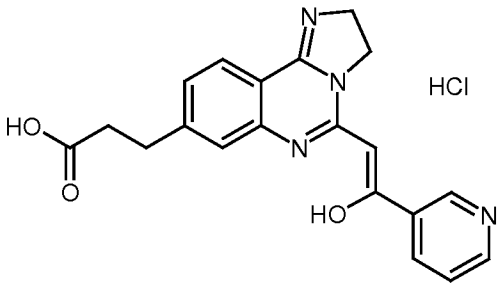
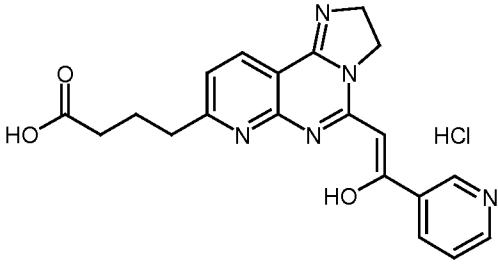
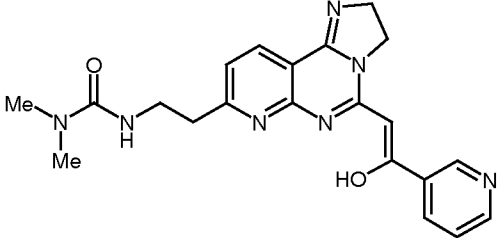
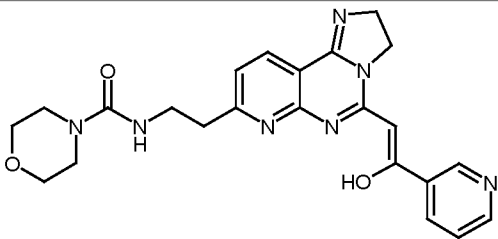
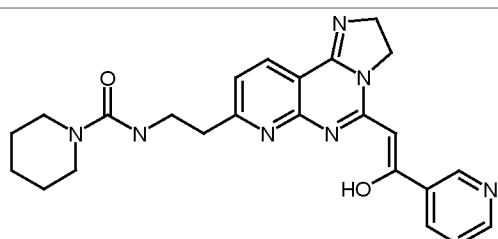
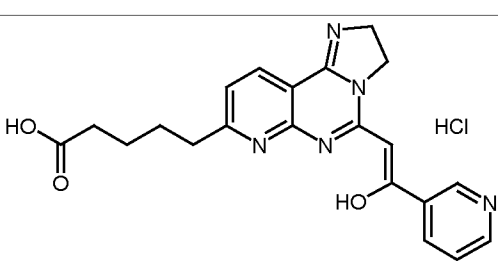
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-175		290,33	291	204-205	B
1-176		326,79	291	235(dec.)	B
1-177		320,38	321	256	C
1-178		340,36	341	255-258	D
1-179		425,51	426	>300	D

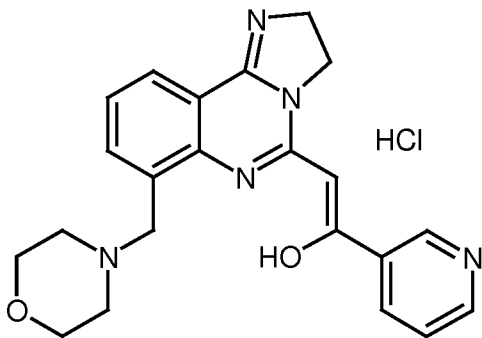
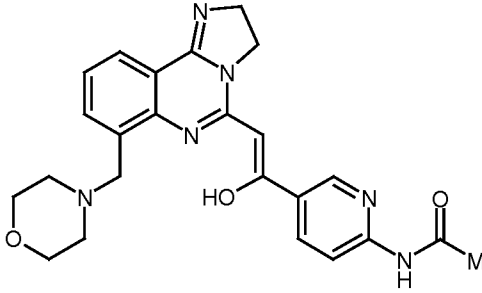
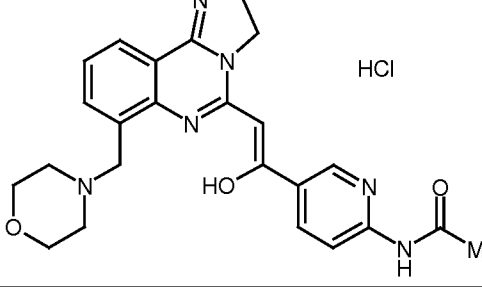
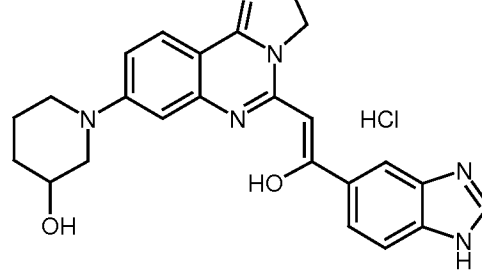
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-180		345,43	346	220-225	D
1-181		381,89	346	>300	D
1-182		255,32	256	113	D
1-183		269,35	270	134-138	C
1-184		281,24	282	240	C

Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-185		349,39	350	249-252	C
1-186		383,84	384	257-259	D
1-187		374,40	375	307-308	D
1-188		358,33	359	264	C
1-189		324,77	325	260	C

Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-190		323,78	324	186-188	C
1-191		334,34	335	259-262	D
1-192		335,32	336	306	C
1-193		317,39	318	156-160	D
1-194		434,50	435	233-234	A

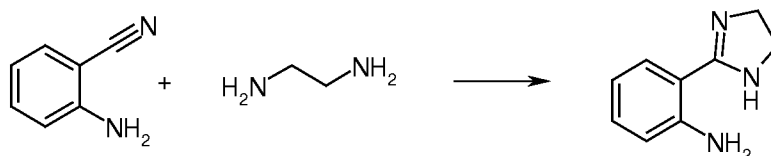
Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-195		375,39	376	284-285	A
1-196		418,42	419	229-231	A
1-197		454,88	419	217-218	A
1-198		528,01	492	215-216	A
1-199		436,47	437	178-179	A
1-200		430,85	395	286(dec.)	B

Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-201		398,85	363	273(dec.)	A
1-202		413,87	378	285(dec.)	B
1-203		405,46	406	228	B
1-204		447,50	448	262	C
1-205		445,53	446	246	B
1-206		427,89	392	267	A

Br. Pr.	Struktura	Mol težina	MS (M+1)	mp	in vitro
1-207		425,92	390	259(dec.)	B
1-208		446,51	447	253(dec.)	B
1-209		482,97	447	>260	B
1-210		464,96	429	>300	A

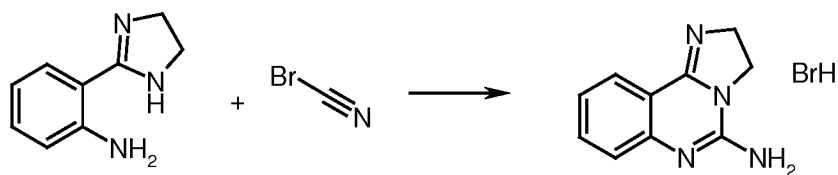
Primjer 2-1:N-(2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid

- 5 (1) 2-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)anilin



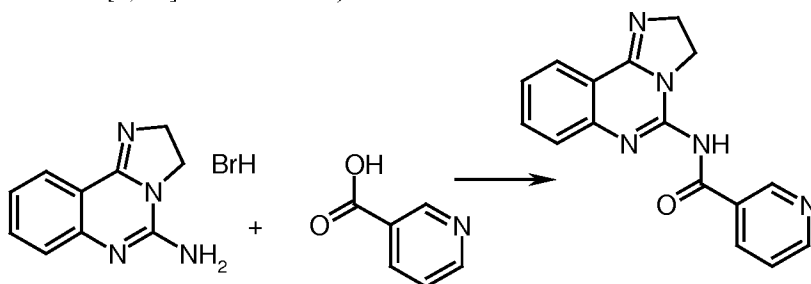
2-Aminobenzonitril (9.00 g, 76.2 mmol) je dodan kod 0°C u etilenediamin (25.5 ml, 381 mmol) u manjim udjelima sa mješanjem. Nakon fosforus pentasulfid (200 mg, 0.900 mmol) je dodan, mješavina je promješana kod 100°C cijelu noć. Poslije hlađenja do 0°C, reakcija je razrijeđena sa vodom. Rezultirajući bijeli talog je sakupljen pomoću filtracije, opran sa vodom i dietil eterom, i osušen pod reduciranim tlakom da daje 2-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)anilin (10.0 g, 81% proizvod).

- (2) 2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-ilamin hidrobromid



U suspenziju od 2-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)anilin (5.00 g, 31.0 mmol) u 85% metanolu (60 ml) kod 0°C je dodan cianogen bromid (3.61 g, 34.1 mmol) pomoću udjela. Ova mješavina je promješana na sobnoj temperaturi cijelu noć. Poslije mješavina je koncentrirana pod reduciranim tlakom, rezultirajući talog je sakupljen pomoću filtracije. Ova blijedo zelena krutina je oprana sa vodom, metanolom i dietil eterom postupno, i osušena pod reduciranim tlakom da daje 2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-ilamin hidrobromid (4.94 g, 60% proizvod).

(3) *N*-(2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid



U suspenziju od 2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-ilamin hidrobromid (500 mg, 1.87 mmol) i nikotiničnu kiselinu (346 mg, 2.81 mmol) u *N,N*-dimetilformamid (25 ml) kod sobne temperature je dodano benzotriazol-1-il-oksi-tris-pirolidino-fosfonium heksafluorofosfat (1.46 g, 2.81 mmol) praćen sa *N,N*-dizopropiletilamin (1.30 ml, 7.49 mmol). Mješavina je zagrijana kod 80°C 4 sata. Poslije hlađenja do sobne temperature, mješavina je ugašena sa vodenom zasićenom NaHCO₃ otopinom. Rezultirajući talog je sakupljen pomoću filtracije, opran sa vodom i dietil eterom, i osušen pod reduciranim tlakom da daje *N*-(2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid (450 mg, 83% proizvod).

Talište: 238-239°C (raspadanje)

Masa spektrometrije: 292

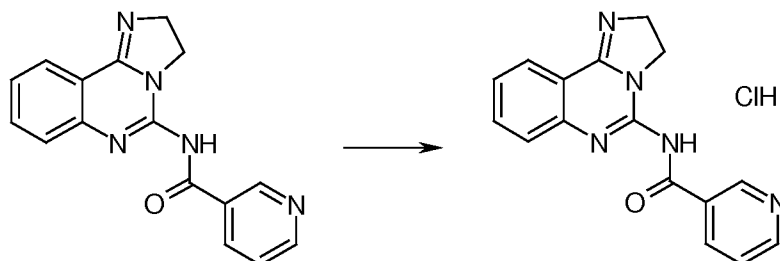
In vitro PI3K-β inhibitora aktivnosti: B

In vitro PI3K-γ inhibitora aktivnosti: A

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4.00 - 4.11 (2H, m), 4.11 - 4.21 (2H, m), 7.29 (1H, ddd, J = 3.0, 5.3, 7.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 4.9, 7.9 Hz), 7.57 - 7.66 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.42 - 8.48 (1H, m), 8.73 (1H, dd, J = 1.9, 4.9 Hz), 9.32 (1H, d, J = 1.1 Hz), 12.36 (1H, s).

Primjer 2-2:

N-(2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid hidroklorid



U suspenziju od *N*-(2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid (150 mg, 0.515 mmol) u tetrahidrofuranu (4 ml) kod 0°C je dodana 4N otopina od hidroklorične kiseline u 1,4-dioksanu (2 ml, 8 mmol). Mješavina je promješana na sobnoj temperaturi 1 h, i koncentrirana pod reduciranim tlakom. Rezultirajući ostatak je trituiran sa dietil eterom. Rezultirajući talog je sakupljen pomoću filtracije, opran sa etil eterom, i osušen pod reduciranim tlakom da daje *N*-(2,3-dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid hidroklorid (192 mg, kvantitativan).

Talište: 289°C (raspadanje)

Masa spektrometrije: 292

In vitro PI3K- β inhibitora aktivnosti: B

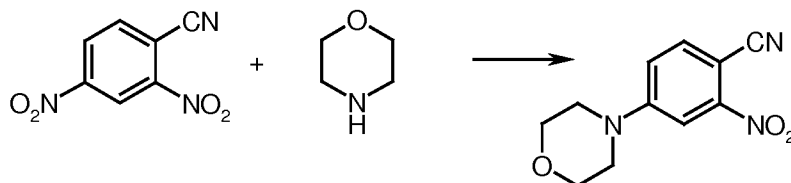
In vitro PI3K- γ inhibitora aktivnosti: A

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 4.18 - 4.30 (2H, m), 4.54 - 4.65 (2H, m), 7.56 - 7.65 (1H, m), 7.88 (1H, dd, $J = 4.9$, 7.9 Hz), 7.97 - 8.10 (2H, m), 8.64 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.95 (1H, dd, $J = 1.5$, 5.3 Hz), 9.43 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 12.7 - 13.3 (1H, br).

Primjer 2-3:

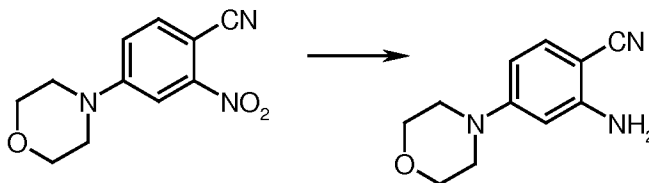
6-(Acetamido)-N-[8-(morfolin-4-il)-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]nikotinamid

(1) 4-(Morfolin-4-il)-2-nitrobenzonitril



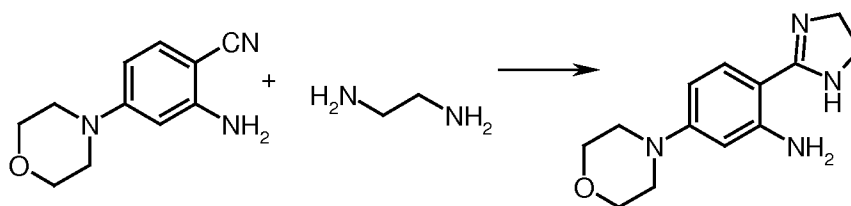
Mješavina od 2,4-dinitrobenzonitril 4.20g (21.75mmol) i morfolin 5.7mL (66.0mmol) u N,N-dimetilformamid 20mL je promješana kod sobne temperature 20 sati. Reakcijska mješavina je lijevana u vodu. Talog je sakupljen i opran sa vodom da daje naslovni spoj 4.20g kao narančastu krutinu. Proizvod 74.5%.

(2) 2-Amino-4-(morfolin-4-il)benzonitril



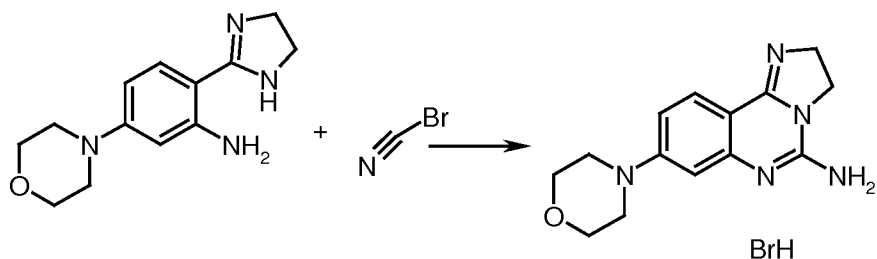
U ohlađenu mješavinu od kositar(II) klorid dihidrat 12.8g (56.7mmol) u konc. HCl 40mL sa ledenom kupkom je dodan 4-(morfolin-4-il)-2-nitrobenzonitril 4.20 g (16.09mmol) i promješan kod sobne temperature 2 sata. Reakcijska mješavina je lijevana u razrijeđenu NaOH otopinu i izlučena u etil acetat. Organska naslaga je oprana sa vodom i rasolom, osušena preko MgSO_4 i otapalo je ispareno. Sirovi produkt je opran sa dietil eterom da daje naslovni spoj 3.13g kao prljavobijelu krutinu. Proizvod 95.0%.

(3) [2-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-(morfolin-4-il)fenil]amin



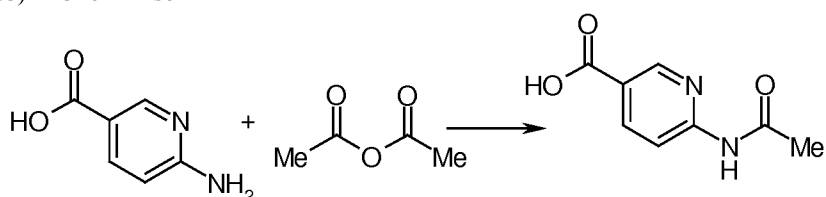
U otopinu od 2-amino-4-(morfolin-4-il)benzonitril 3.65g (18.0 mmol) u etilenediamin 20mL je dodan fosforus pentasulfid 4.00mg (0.018 mmol) i promješan kod 140°C 16 sati. Poslije hlađenja do sobne temperature, otapalo je ispareno. Ostatak je opran sa vodom i dietil eterom da daje naslovni spoj 3.70g kao prljavobijelu krutinu. Proizvod 83.5%.

(4) 8-(Morfolin-4-il)-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-amin hidrobromid



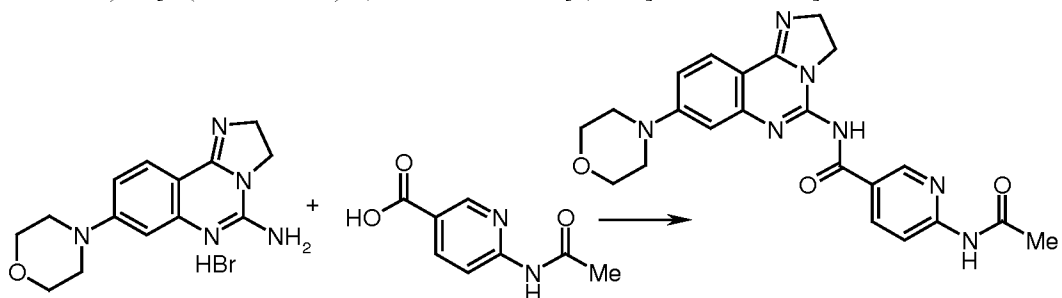
- 5 U suspenziju od [2-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-5-(morfolin-4-il)fenil]amin 3.60g (14.6mmol) u 2-propanolu 20mL je dodan cianogen bromid 2.32g (21.9mmol) udjelima kod 0°C i promješano kod 100°C 2 sata. Poslije hlađenja do sobne temperature, talog je sakupljen i opran sa dietil eterom da daje naslovni spoj 1.20g kao žutu krutinu. Proizvod 77.5%.

(5) 6-(Acetamido)nikotična kiselina



- 10 Mješavina od 6-aminonikotinične kiseline 5.00g (36.5mmol) i octeni anhidrid 3.80mL (40.2mmol) u piridinu 30mL je promješano kod 140°C 24 sata. U reakcijsku mješavinu je dodan etil acetat i ukiseljena sa razrijeđenom HCl otopinom do pH 2. Organska naslaga je oprana sa vodom i rasolom, osušena preko MgSO₄, filtrirana i otapalo je ispareno. Ostatak je opran sa dizopropil eterom da daje naslovni spoj 1.70g kao prljavobijelu krutinu. Proizvod 26%.

(6) 6-(Acetamido)-N-[8-(morfolin-4-il)-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]nikotinamid



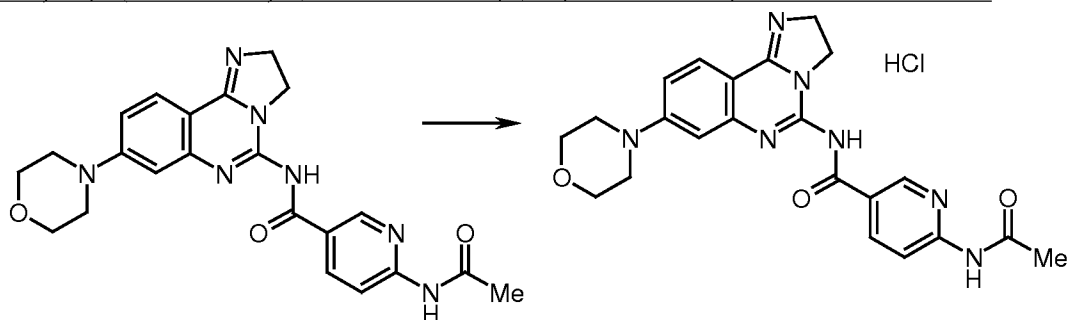
- 20 U mješavinu od 8-(morfolin-4-il)-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-amin hidrobromid 105.7mg (0.30mmol), 6-(acetamido)nikotinična kiselina 81.1mg (0.45mmol) i N,N-dizopropiletilamin 0.26mL (1.50mmol) u N,N-dimetilformamidu 2 mL je dodano PyBOP((1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloksi)(tripirolidin-1-il)-fosfonium heksafluorofosfat) 234.2mg (0.45mmol) i promješano kod 90°C 16 sati. Poslije hlađenja do sobne temperature, zasićena NaHCO₃ otopina je dodana. Talog je sakupljen i opran sa vodom, metanolom, i dietil eterom da daje naslovni spoj 41.1mg kao žutu krutinu. Proizvod 31.6%.

- 25 Talište: 228°C
Masa spektrometrije: 434
In vitro PI3K-β inhibitora aktivnosti: C
In vitro PI3K-γ inhibitora aktivnosti: A

- 30 H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 3.22-3.30 (m 4H), 3.74 (s 3H), 3.86 (m 2H), 3.97 (m 2H), 6.77 (br s 1H), 7.60 (m 1H), 8.07 (m 1H), 8.32 (m 1H), 8.95 (br s 1H), 10.60 (s 1H)

Primjer 2-4:

6-(Acetamido)-N-[8-(morfolin-4-il)-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]nikotinamid hidroklorid



U mješavinu od 6-(acetamido)-N-[8-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c] kuinazolin-5-il]nikotinamid (Primjer 2-3) 20.0mg (0.046mmol) u 1,4-dioksan 1.5mL je dodano 4N HCl u 1,4-dioksan 0.5mL i promješano na sobnoj temperaturi 40 minuta. Talog je sakupljen i opran sa dietil eterom da daje naslovni spoj 17.0mg kao žutu krutinu. Proizvod 78%.

Talište: 237°C

Masa spektrometrije: 434

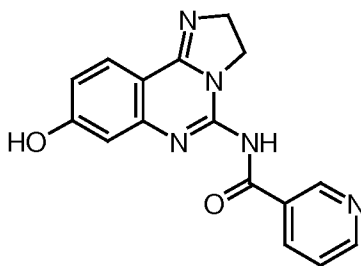
In vitro PI3K- β inhibitora aktivnosti:B

In vitro PI3K- γ inhibitora aktivnosti:A

H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 3.41-3.76 (m 7H), 3.86 (m 2H), 4.10 (m 2H), 7.20 (m 1H), 7.39 (m 1H), 8.19 (m 1H), 8.45 (m 1H), 9.09 (br s 1H), 10.86 (s 1H)

Primjer 2-5:

N-(8-Hidroksi-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotinamid



Suspenzija od N-(8-metoksi-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotin amid (Primjer 2-22) 3.50g (10.9mmol) i natrij sulfid 4.25g (54.5mmol) u 1-metil-2-pirolidinon 10mL je grijano do 160°C 4 sata (LC-MS pokazuje potpunu potrošnju startnog materijala). Mješavina je ohlađena do sobne temperature i ishlapivi produkti sa strane su ispareni. Mješavina je podjeljena između kloroforma i 0.5N NaOH otopine. Vodena naslaga je neutralizirana i formirani talog je sakupljen da daje naslovni spoj 2.34g kao prljavobijelu krutinu. Proizvod 69.9%.

Talište: 289°C

Masa spektrometrije: 308

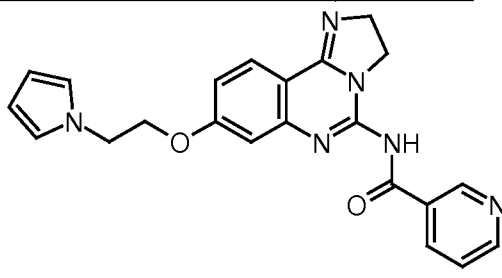
In vitro PI3K- β inhibitora aktivnosti:C

In vitro PI3K- γ inhibitora aktivnosti:B

H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 4.01(m 2H), 4.15(m 2H), 6.75(dd 1H J=8Hz, 2Hz), 6.91(s 1H), 7.52(dd 1H J=8Hz, 5Hz), 7.75(d 1H J=8Hz), 8.44(d 1H J=8Hz), 8.73(dd 1H J=5Hz, 2Hz), 9.31(s 1H), 10.61(br s 1H), 12.24(br s 1H)

PRIMJER 2-6:

N-[8-[2-(1-pirolil)etoksi]-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il]nikotinamid



Suspenzija od N-(8-Hidroksi-2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il)nikotin amid (Primjer 2-1) 70.0mg (0.23mmol), N-(2-bromoetil)pirol 47.6mg (0.27mmol) i kalij karbonat 126mg (0.91mmol) u N,N-dimetilformamidu 5mL je grijano u zapečaćenoj tubi do 120°C 3 sata. Reakcijska mješavina je koncentrirana i podjeljena između diklorometana i vode. Organska naslaga je oprana sa 0.1N NaOH otopinom i rasolom, osušena preko Na₂SO₄ i otapalo je ispareno da daje naslovni spoj 49.0mg kao prljavobijelu krutinu. Proizvod 54%.

Talište: 209°C

Masa spektrometrije: 401

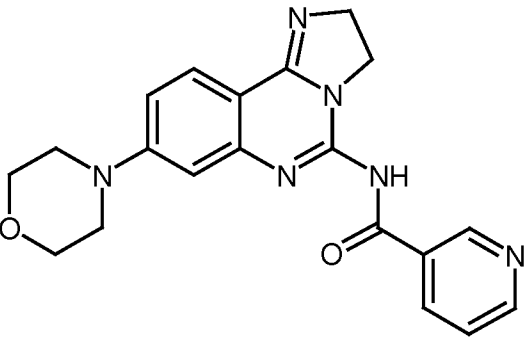
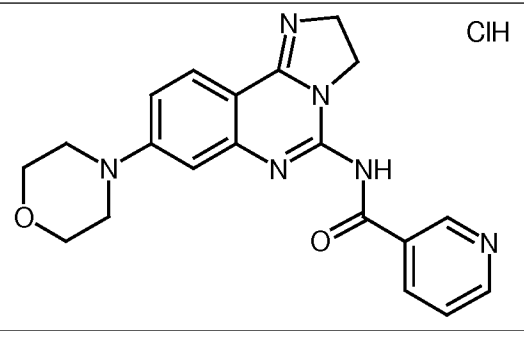
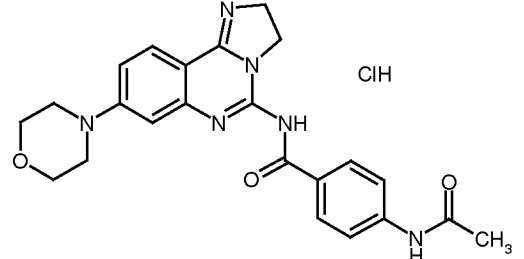
In vitro PI3K-β inhibitora aktivnosti:B

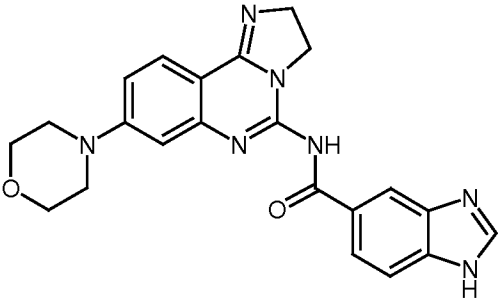
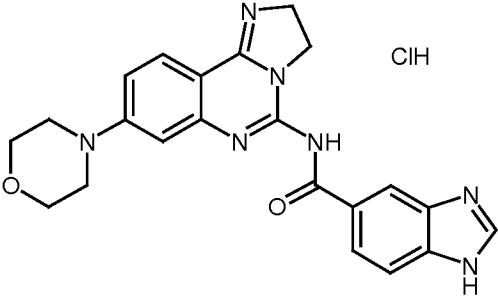
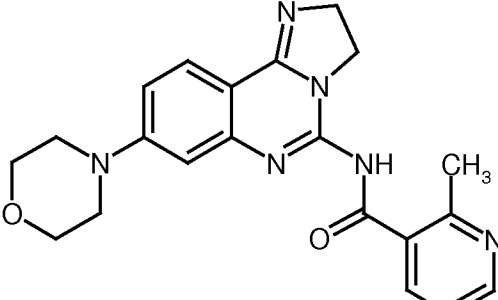
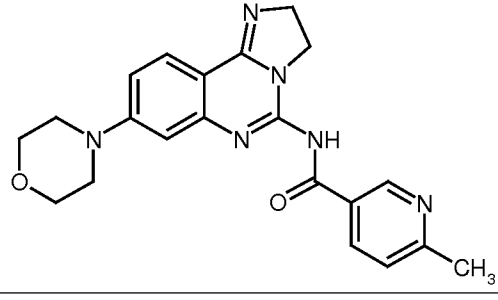
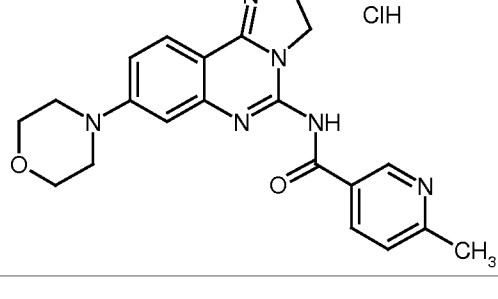
In vitro PI3K-γ inhibitora aktivnosti:B

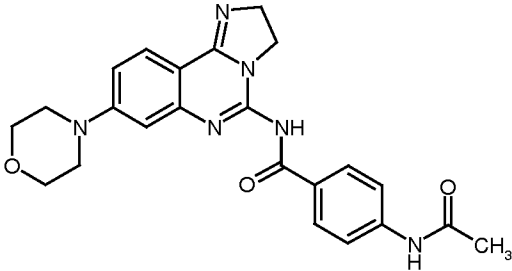
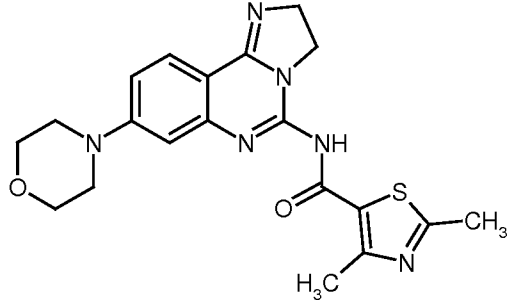
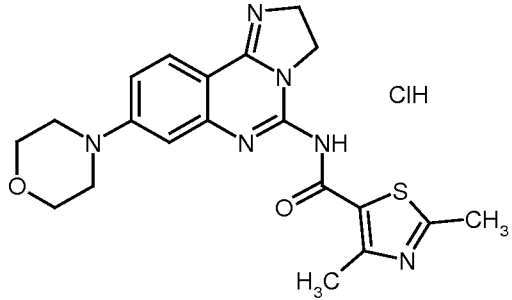
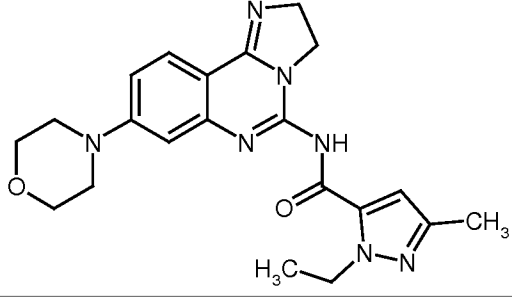
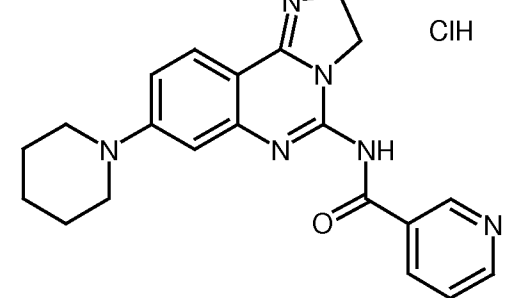
H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 4.00(m 2H), 4.12(m 2H), 4.30(s 4H), 6.00(m 2H), 6.84(m 2H), 6.85(dd 1H J=6Hz, 2Hz), 7.27(d 1H J=2Hz), 7.52(dd 1H J=6Hz), 7.76(d 1H J=8Hz), 8.44(dd 1H J=8Hz, 2Hz), 8.72(dd 1H J=5Hz, 2Hz), 9.31(s 1H), 12.32(s 1H)

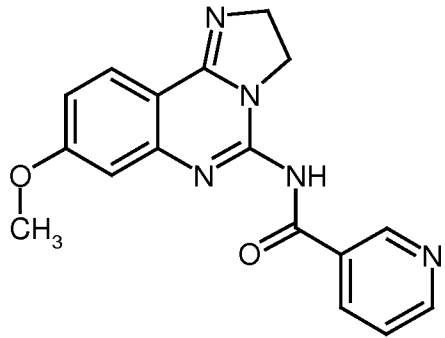
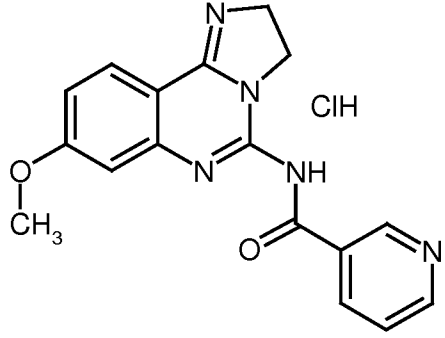
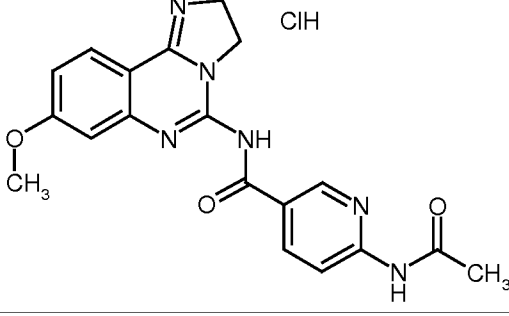
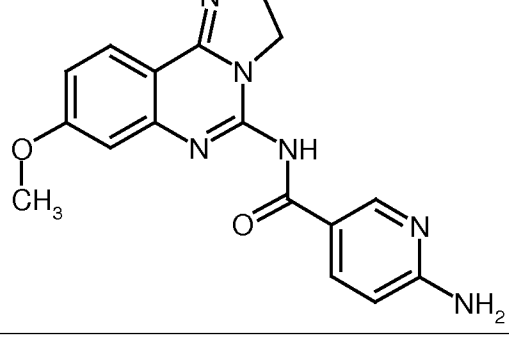
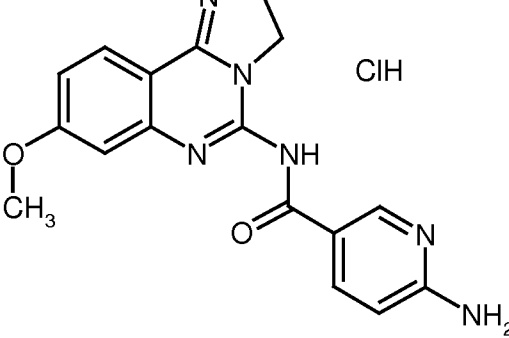
U sličnoj metodi u skladu sa Primjerima 2-1 do 2-6 gore, spojevi u Primjerima 2-7 do 2-368 su sintetizirani.

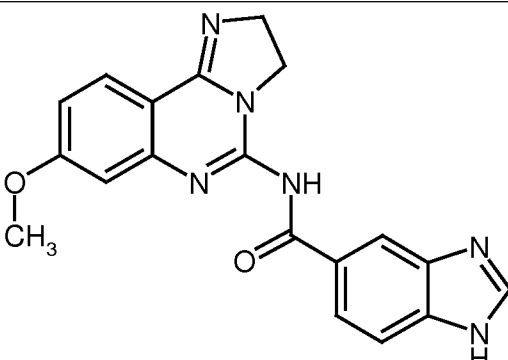
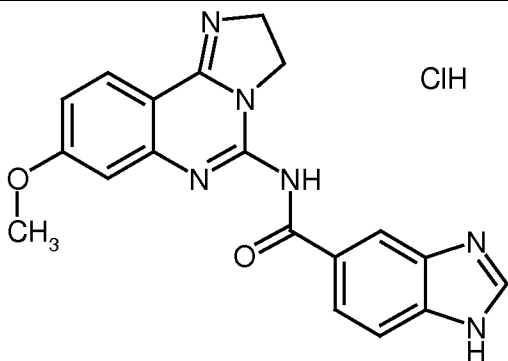
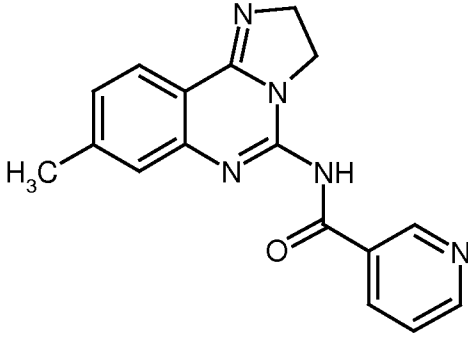
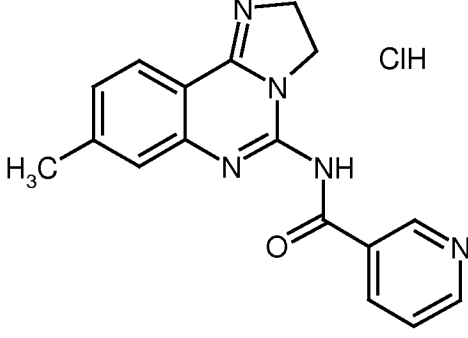
Tablica 2

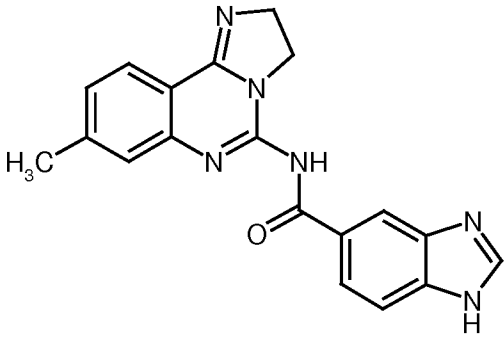
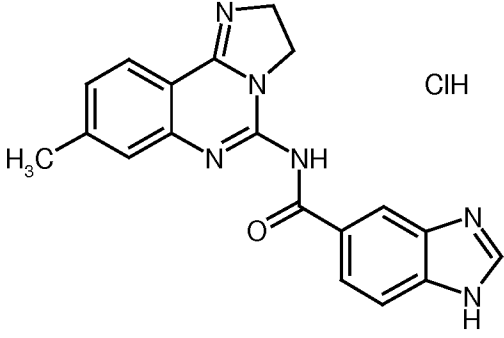
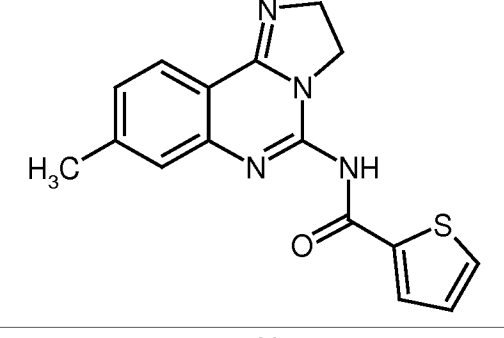
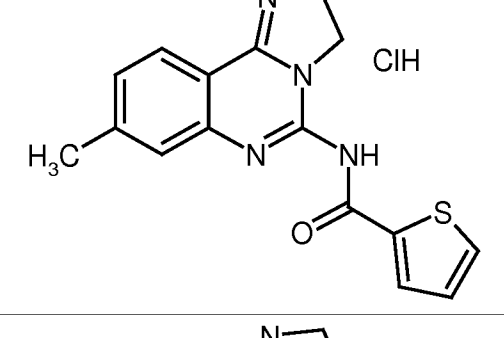
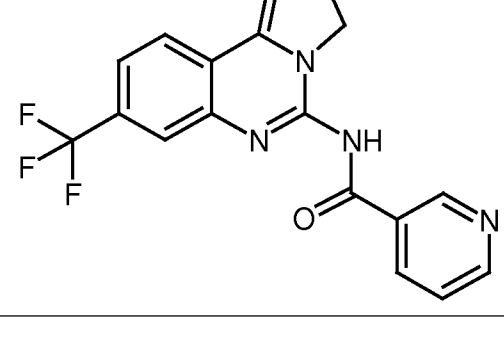
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-7		376,42	377	243	B
2-8	 ClH	412,88	377	283	A
2-9	 ClH	468,95	433	249	B

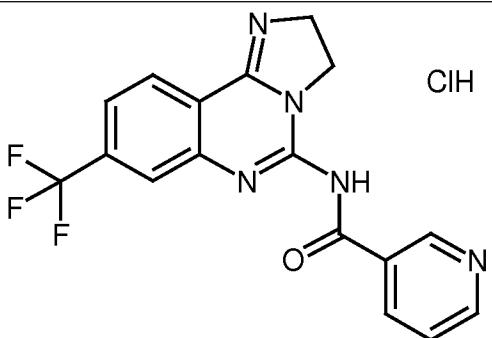
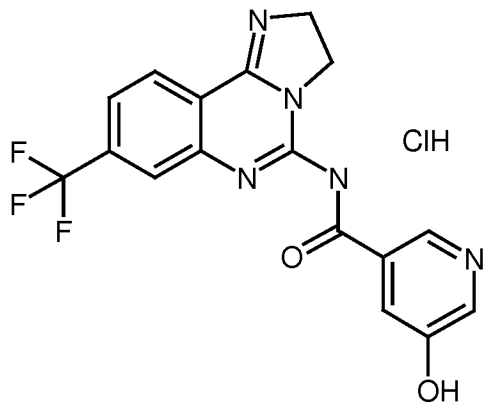
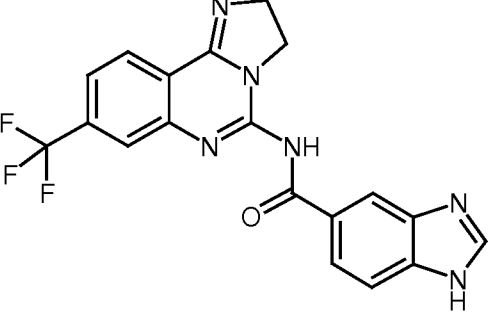
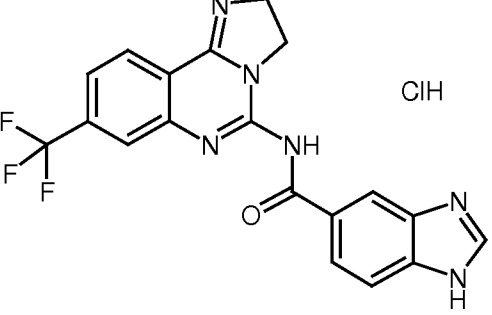
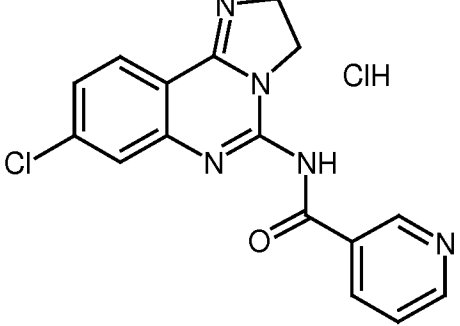
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-10		415,46	416	250(dec.)	B
2-11		451,92	416	294(dec.)	A
2-12		390,45	391	199(dec.)	B
2-13		390,45	391	209	A
2-14		426,91	391	267(dec.)	A

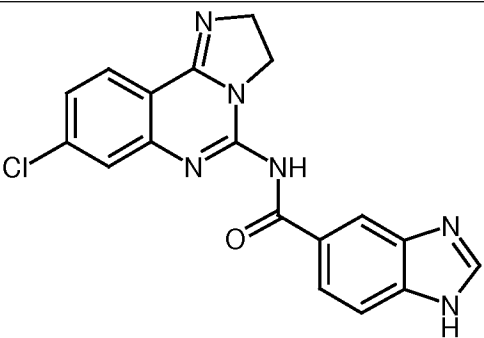
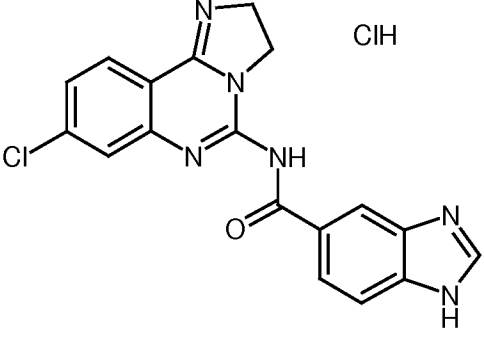
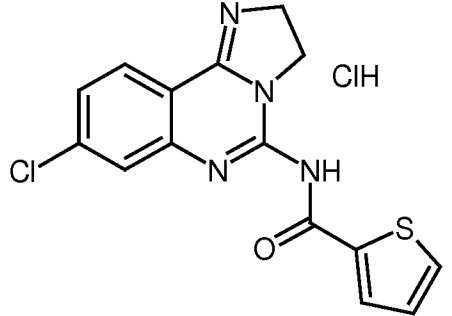
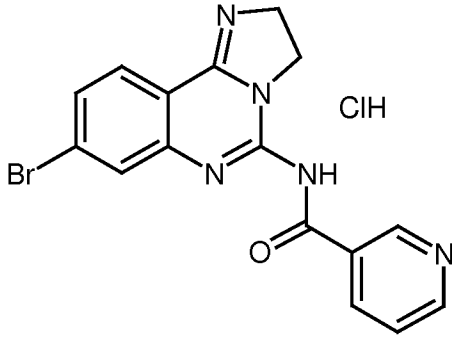
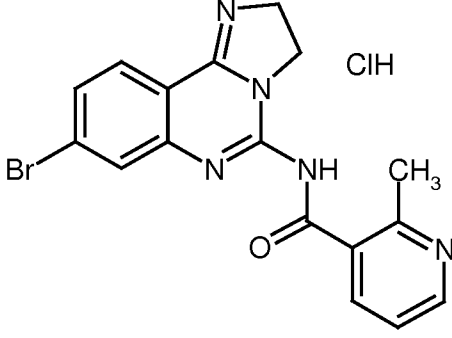
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-15		432,49	433	227	B
2-16		410,50	411	233(dec.)	B
2-17		446,96	411	255(dec.)	A
2-18		407,48	408	232	B
2-19		410,91	376	>300	B

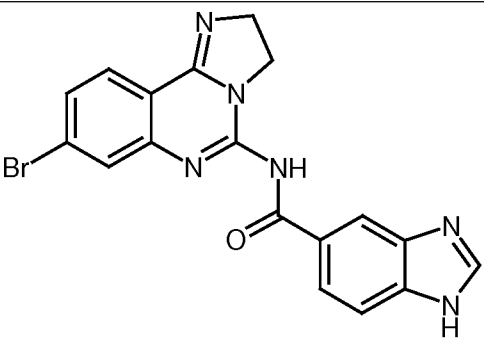
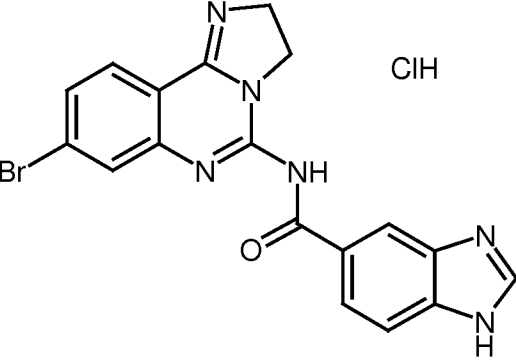
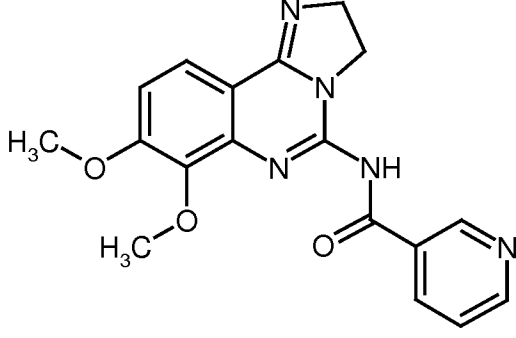
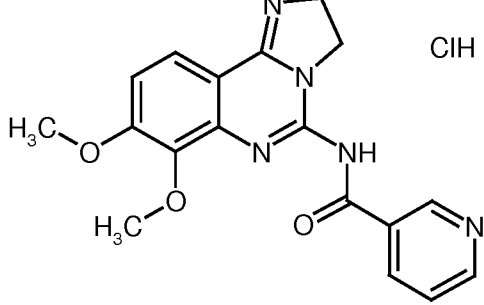
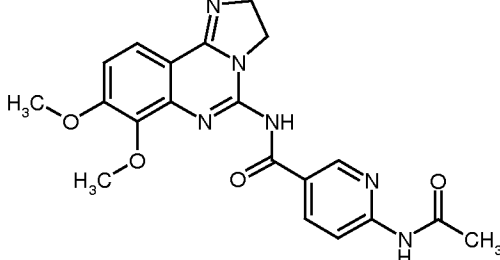
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-20		321,34	322	281(dec.)	B
2-21		357,80	322	292(dec.)	B
2-22		414,85	379	198-205(dec.)	B
2-23		336,36	337	279-282	A
2-24		372,82	337	273(dec.)	A

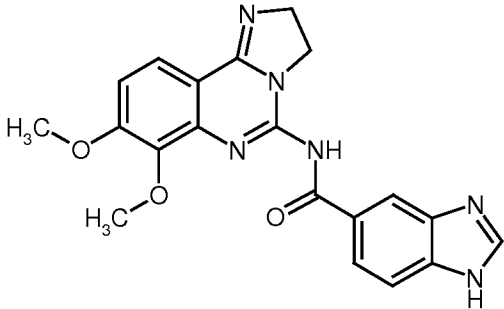
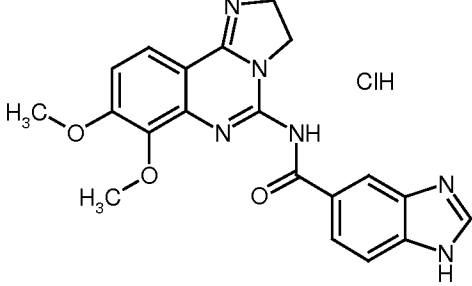
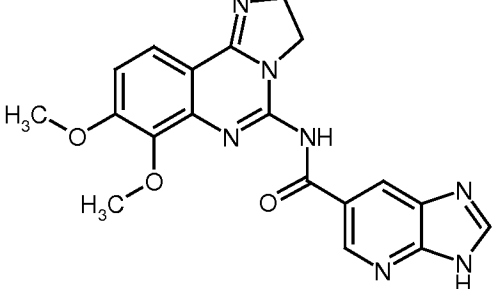
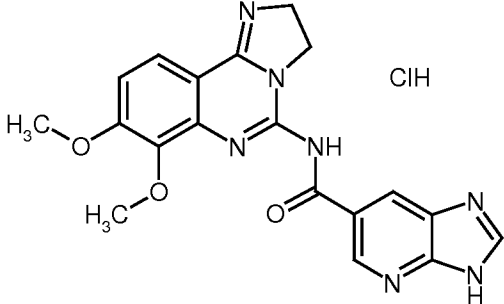
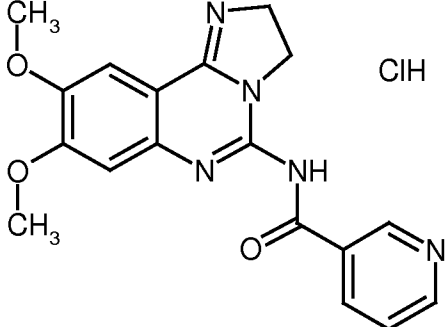
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-25		360,38	361	186	A
2-26		396,84	361	233	A
2-27		305,34	306	207	A
2-28		341,80	306	315	A

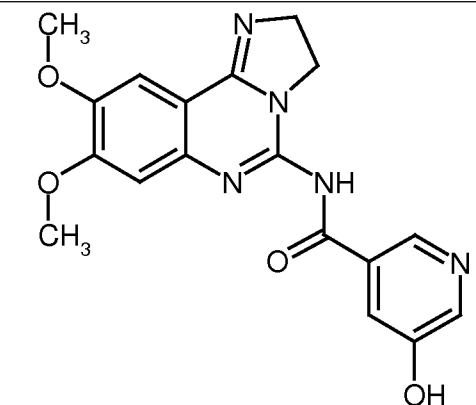
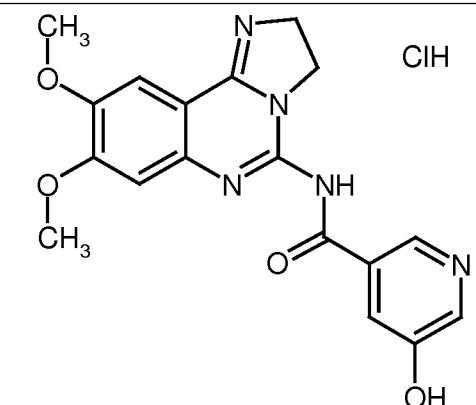
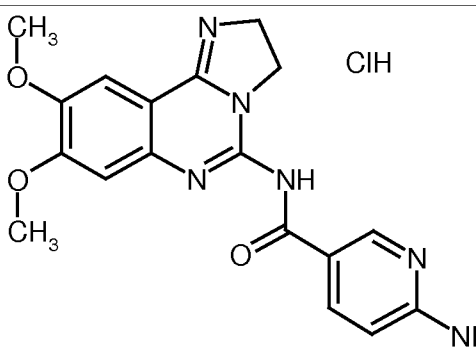
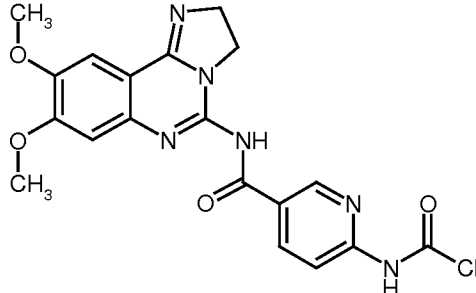
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-29		344,38	345	190	A
2-30		380,84	345	295	B
2-31		310,38	311	182	B
2-32		346,84	311	276	B
2-33		359,31	360	229	B

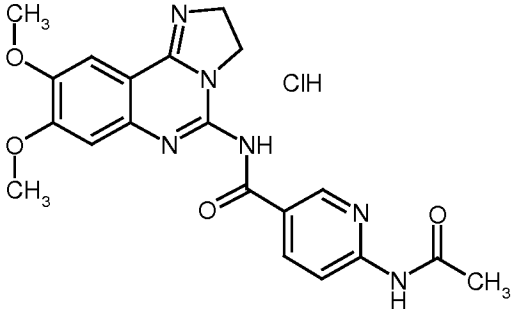
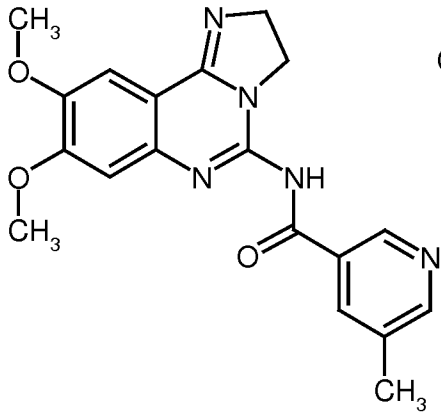
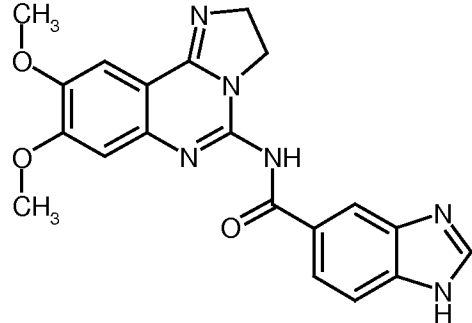
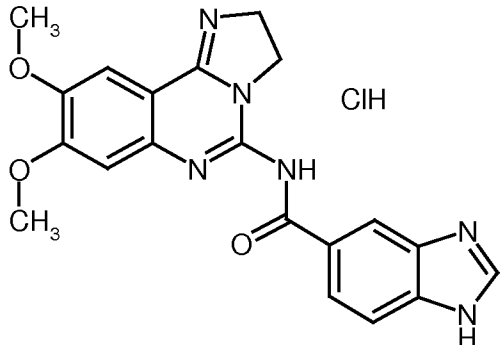
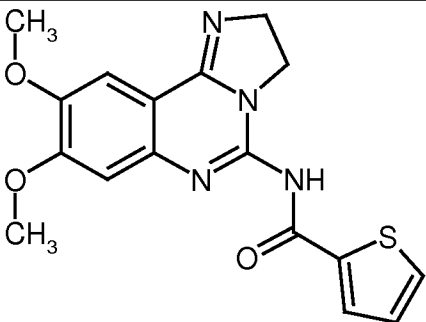
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-34	 ClH	395,77	360	275	A
2-35	 ClH	411,77	375	237(dec.)	A
2-36	 ClH	398,35	399	>300	B
2-37	 ClH	434,81	399	288	A
2-38	 ClH	362,22	327	308	B

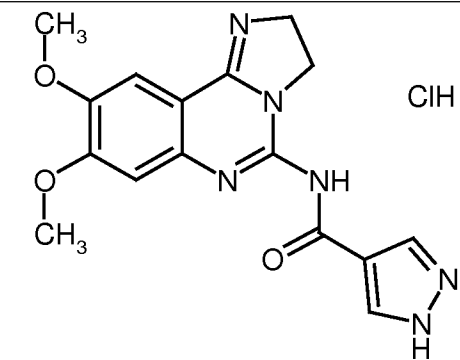
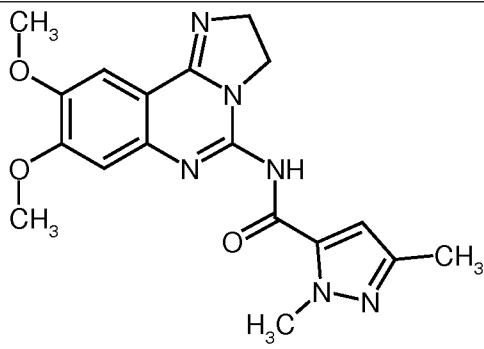
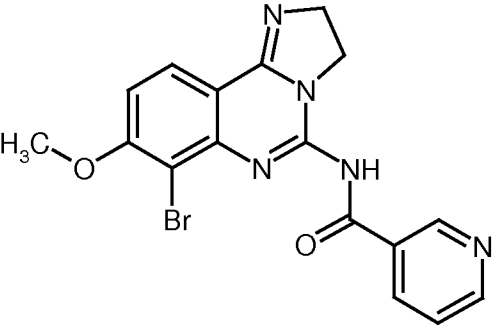
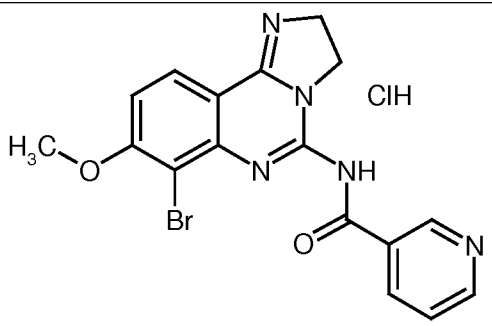
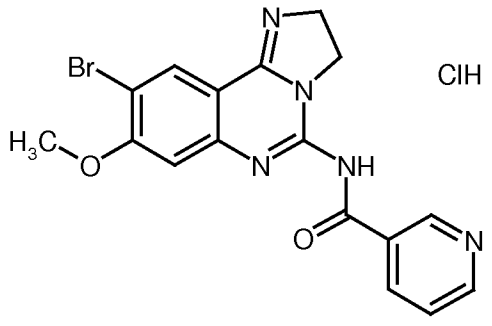
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-39		364,80	366	288	A
2-40		401,26	366	270	A
2-41		367,26	332	328	B
2-42		406,67	372, 370	243	A
2-43		420,70	386, 384	252(dec.)	B

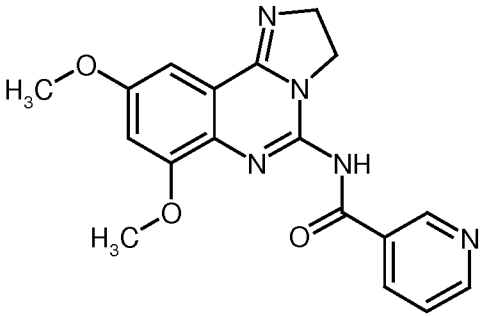
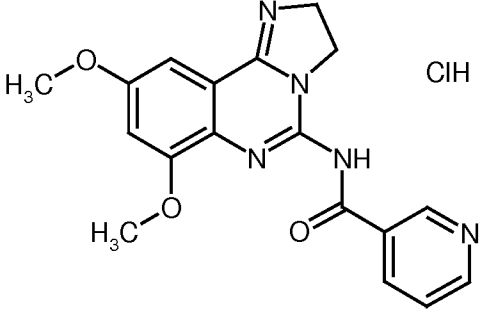
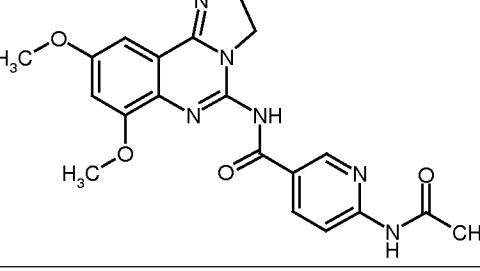
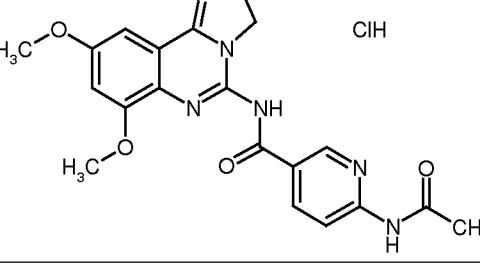
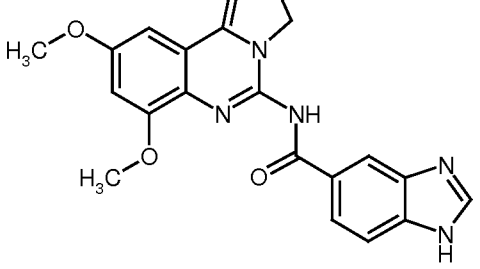
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-44		409,25	411, 409	262	B
2-45		445,71	411, 409	278	A
2-46		351,37	352	259-260	A
2-47		387,83	352	257-257	A
2-48		408,42	409	306-307	A

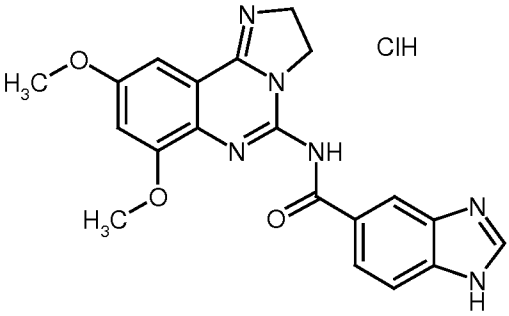
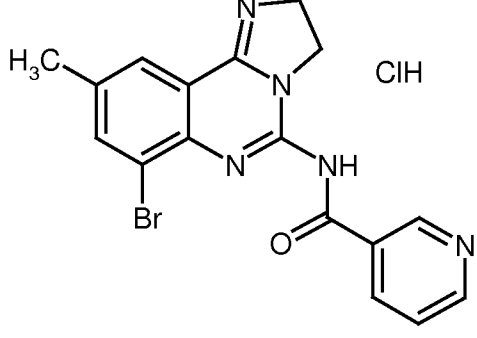
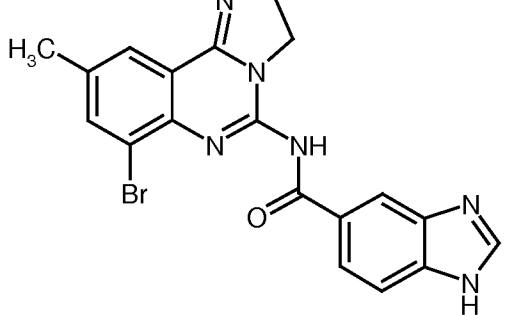
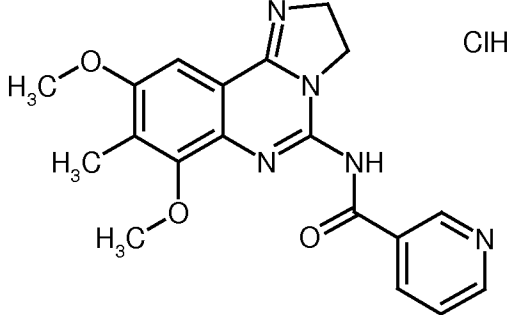
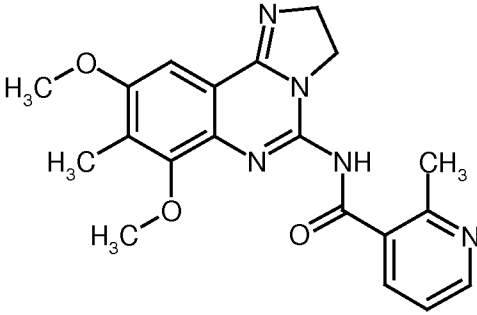
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-49		390,40	391	289(dec.)	A
2-50		426,87	391	278(dec.)	A
2-51		391,39	392	233(dec.)	A
2-52		427,85	392	210(dec.)	A
2-53		387,83	352	246	B

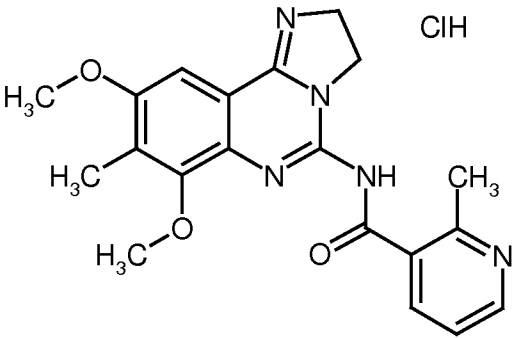
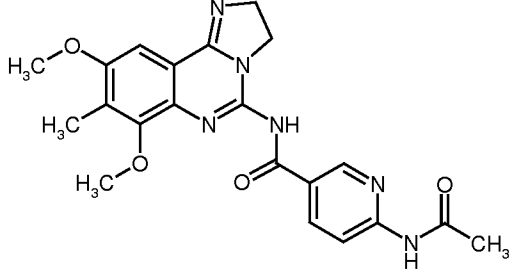
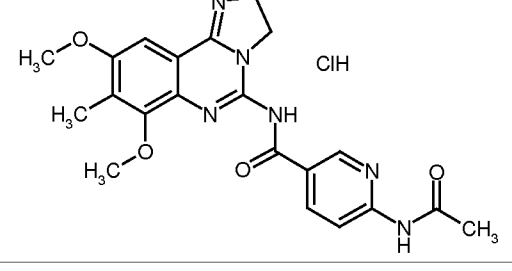
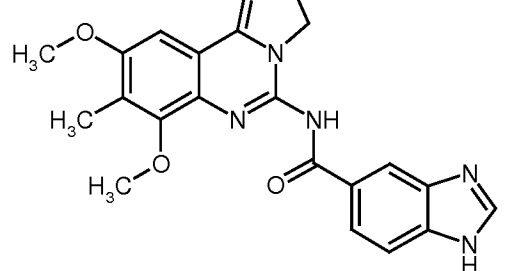
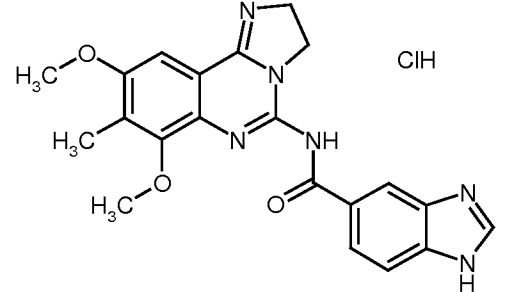
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-54		367,37	367	287(dec.)	A
2-55		403,83	367	260(dec.)	A
2-56		402,84	367	256	B
2-57		408,42	409	224	B

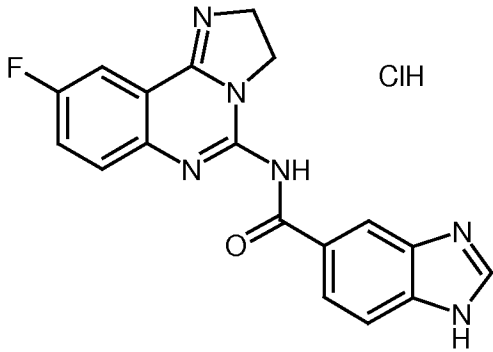
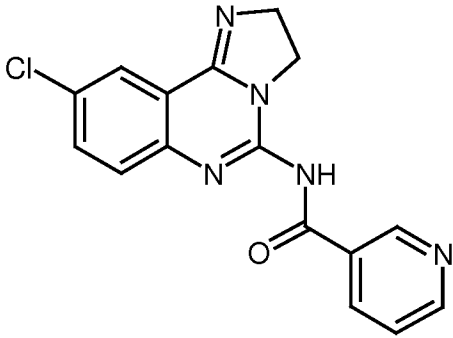
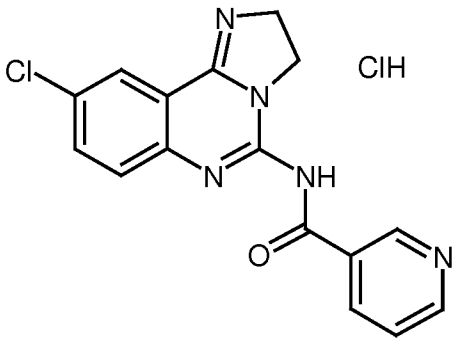
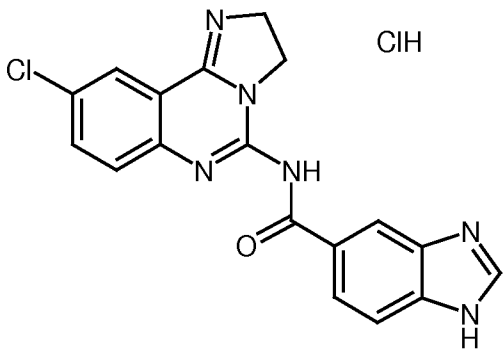
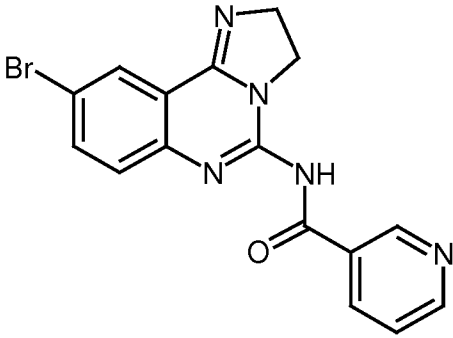
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-58		444,88	409	279	B
2-59		401,86	366	257(dec.)	B
2-60		390,40	391	246	A
2-61		426,87	391	276	A
2-62		356,41	357	248	B

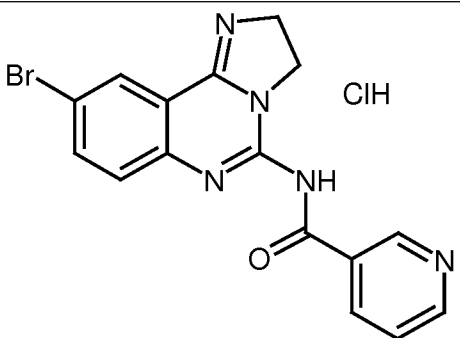
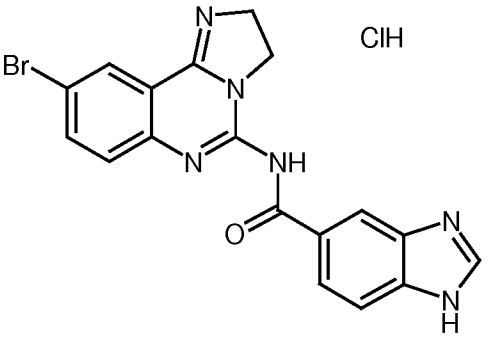
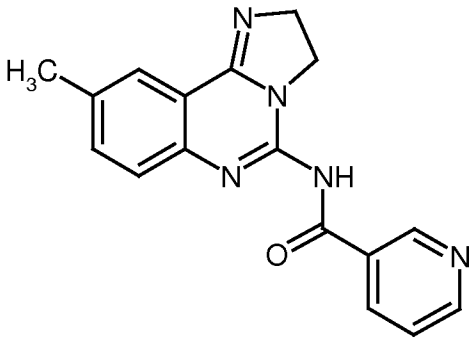
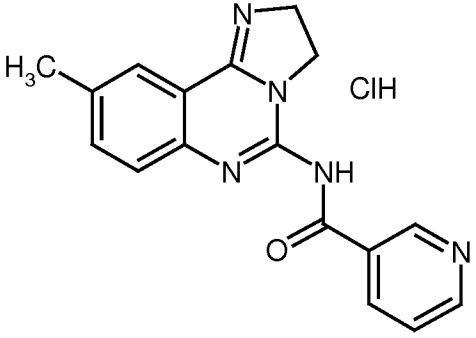
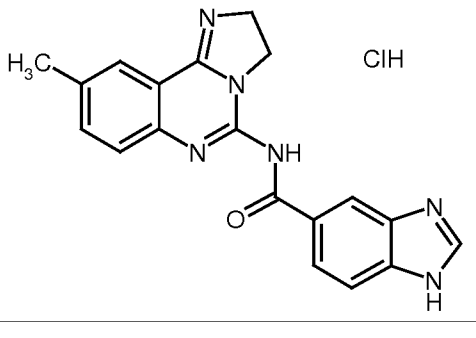
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-63		376,81	340	270(dec.)	B
2-64		368,40	368	236-237	B
2-65		400,24	402, 400	264	A
2-66		436,70	402, 400	298	A
2-67		436,70	402, 400	289(dec.)	B

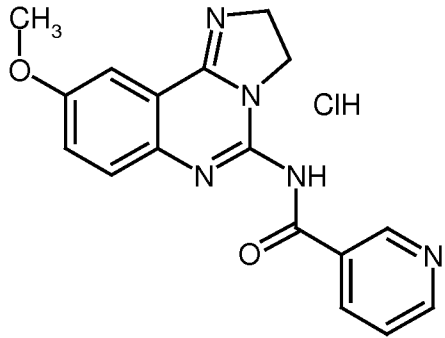
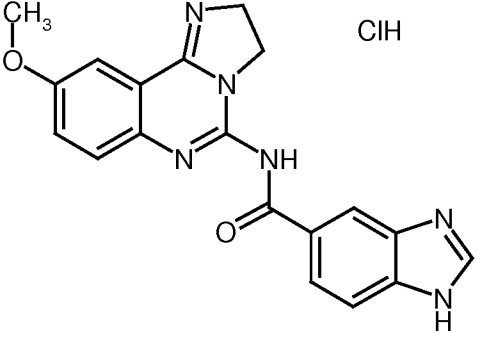
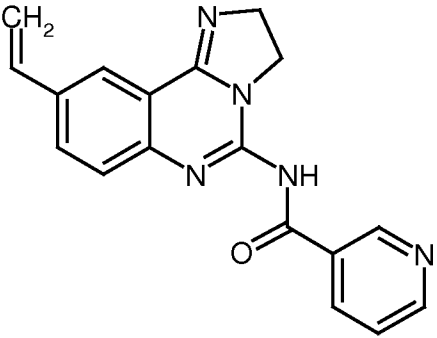
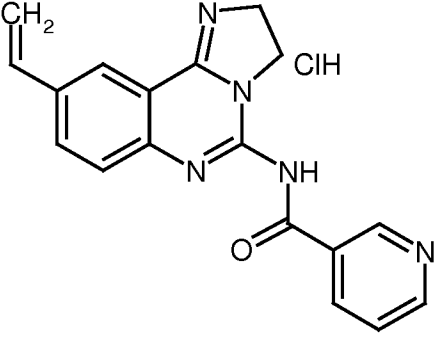
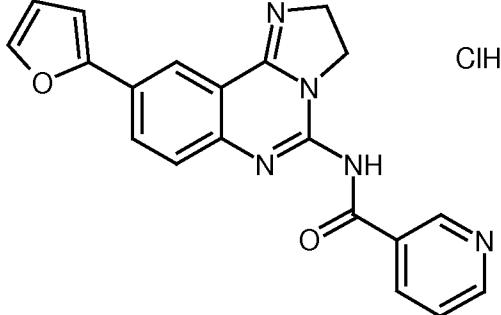
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-68		351,37	352	228(dec.)	A
2-69		387,83	352	275(dec.)	B
2-70		408,42	408	286(dec.)	B
2-71		444,88	408	270(dec.)	B
2-72		390,40	391	210(dec.)	A

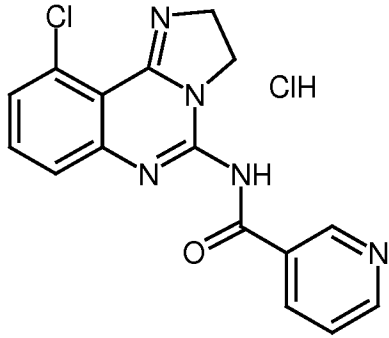
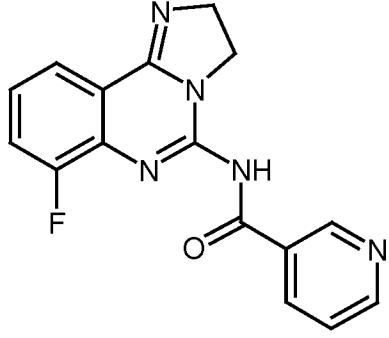
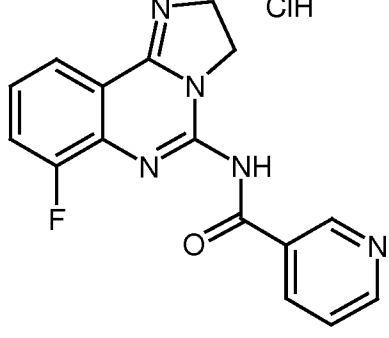
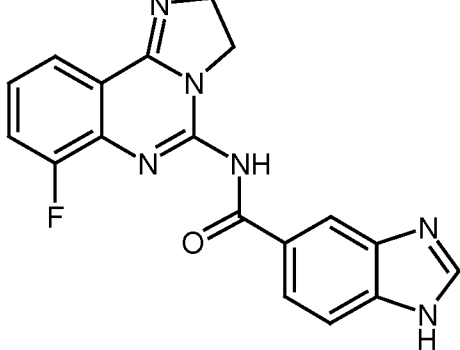
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-73		426,87	391	289(dec.)	A
2-74		420,70	386, 384	220	A
2-75		423,28	425, 423	>290	B
2-76		401,86	366	235(dec.)	B
2-77		379,42	379	210(dec.)	A

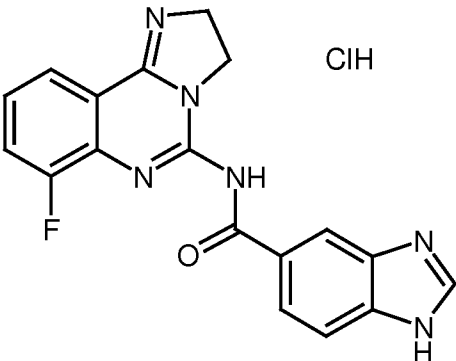
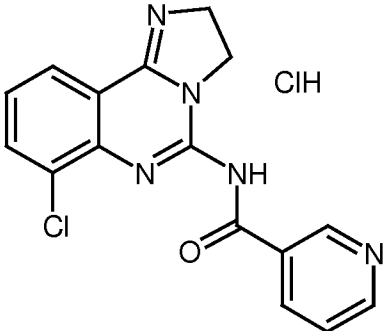
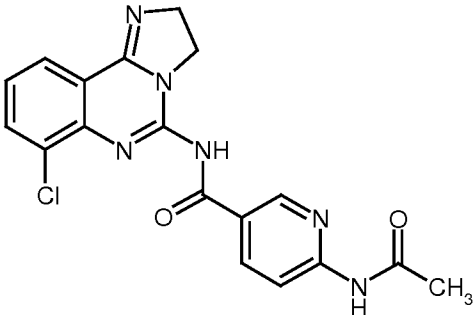
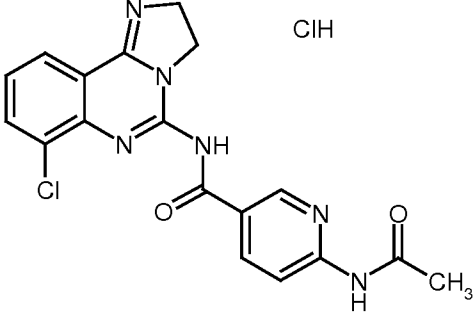
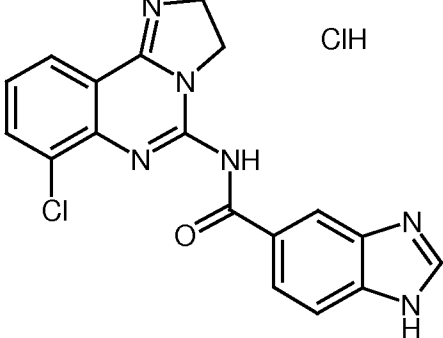
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-78	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)c3c(nc2n3)NC(=O)c4cc(C)ncn4.Cl</chem>	415,88	379	230(dec.)	A
2-79	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1NC(=O)c2nc3c(cc2OC)c4c(nc3n4)C)C</chem>	422,45	422	> 310	B
2-80	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1NC(=O)c2nc3c(cc2OC)c4c(nc3n4)C)C.Cl</chem>	458,91	422	305(dec.)	A
2-81	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)c3c(nc2n3)NC(=O)c4ccc5c(c4)nc[nH]5</chem>	404,43	405	202	B
2-82	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)c3c(nc2n3)NC(=O)c4ccc5c(c4)nc[nH]5.Cl</chem>	440,89	405	280(dec.)	B

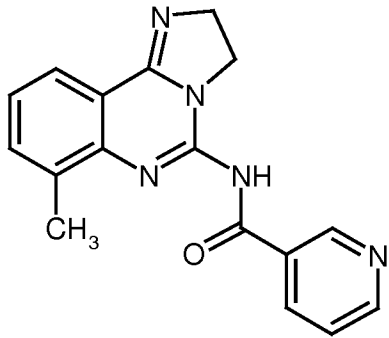
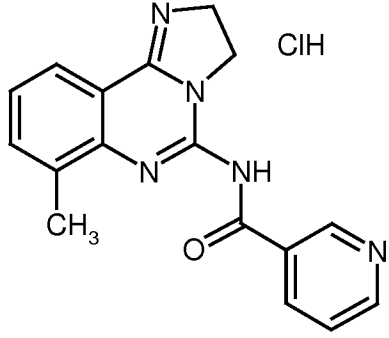
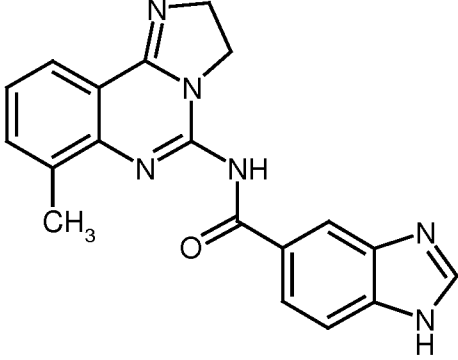
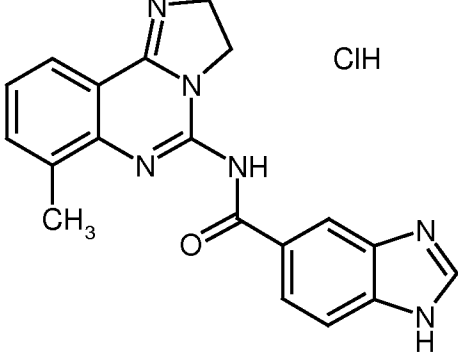
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-83	 ClH	384,80	349	>300	B
2-84		325,76	326	210	B
2-85	 ClH	362,22	327	309	B
2-86	 ClH	401,26	366	305(dec.)	B
2-87		370,21	372	228	B

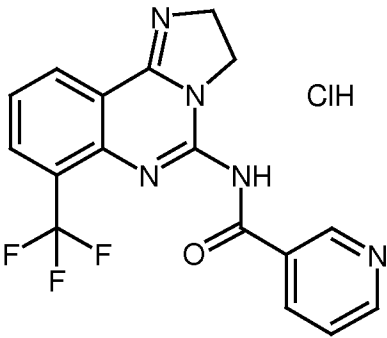
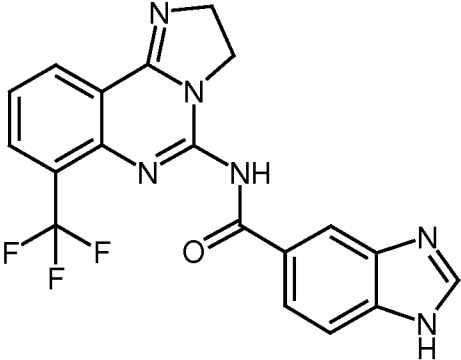
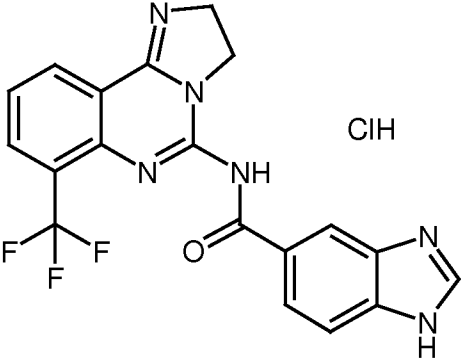
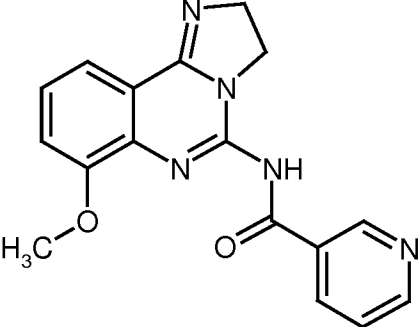
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-88	 <chem>Brc1ccc2nc3c(ncn3C2=O)NC(=O)c4ccncc4</chem> ClH	406,67	372, 370	316	B
2-89	 <chem>Brc1ccc2nc3c(ncn3C2=O)NC(=O)c4c[nH]c5ccccc45</chem> ClH	445,71	411, 409	288	B
2-90	 <chem>Cc1ccc2nc3c(ncn3C2=O)NC(=O)c4ccncc4</chem>	305,34	306	210	A
2-91	 <chem>Cc1ccc2nc3c(ncn3C2=O)NC(=O)c4ccncc4</chem> ClH	341,80	306	>290	B
2-92	 <chem>Cc1ccc2nc3c(ncn3C2=O)NC(=O)c4c[nH]c5ccccc45</chem> ClH	380,84	345	>290	A

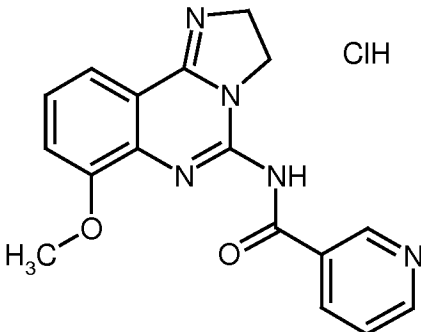
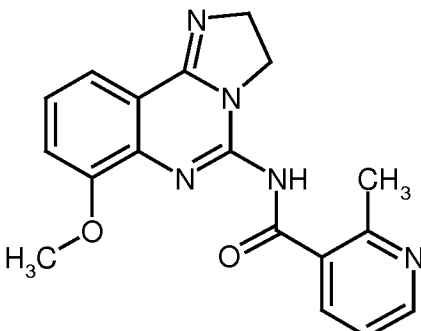
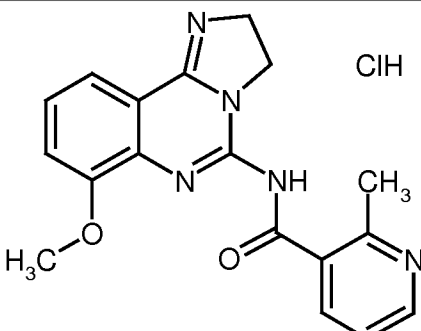
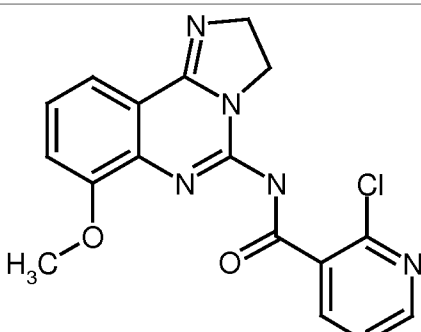
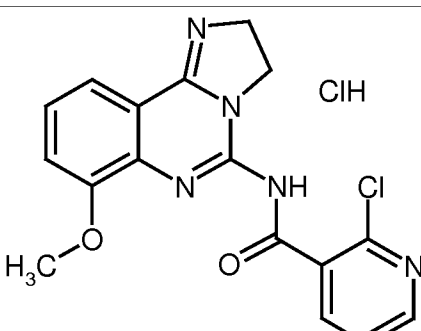
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-93	 <chem>COc1ccc2c(c1)n3c(nc2)nc(NC(=O)c4cccnc4)n3</chem> ClH	357,80	322	>300	B
2-94	 <chem>COc1ccc2c(c1)n3c(nc2)nc(NC(=O)c4c[nH]c5ccccc45)n3</chem> ClH	396,84	361	288	A
2-95	 <chem>C=Cc1ccc2c(c1)n3c(nc2)nc(NC(=O)c4cccnc4)n3</chem>	317,35	318	196-198	B
2-96	 <chem>C=Cc1ccc2c(c1)n3c(nc2)nc(NC(=O)c4cccnc4)n3</chem> ClH	353,81	318	275-277	B
2-97	 <chem>c1ccoc1-c2ccc3c(c2)n4c(nc3)nc(NC(=O)c5cccnc5)n4</chem> ClH	393,84	358	298-299	B

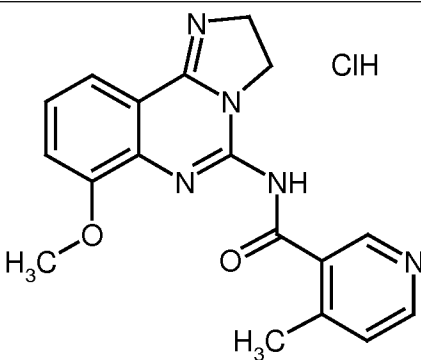
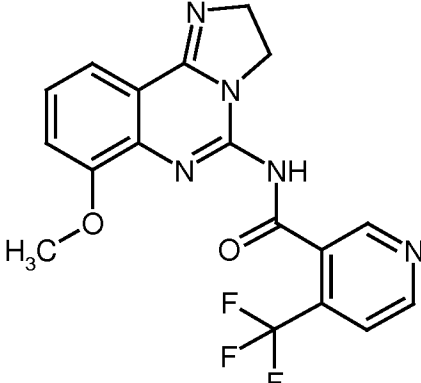
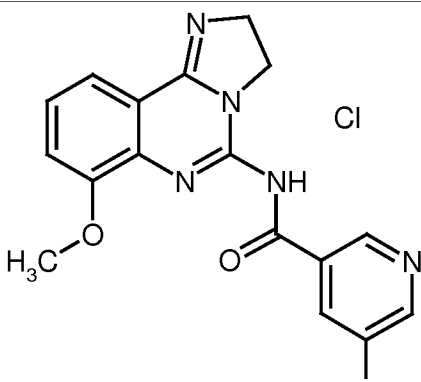
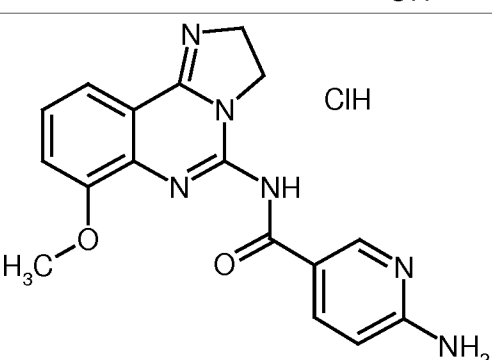
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-98		362,22	327	249	B
2-99		309,31	310	243	B
2-100		345,77	310	288	A
2-101		348,34	349	>300	A

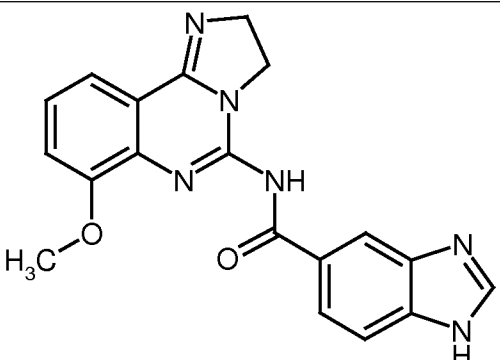
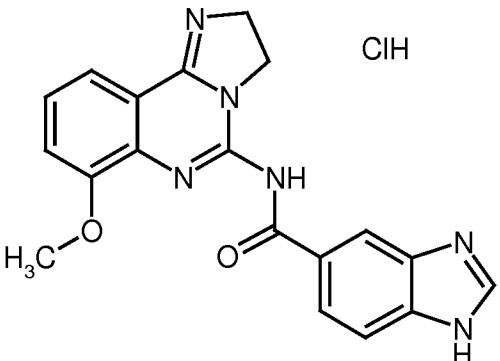
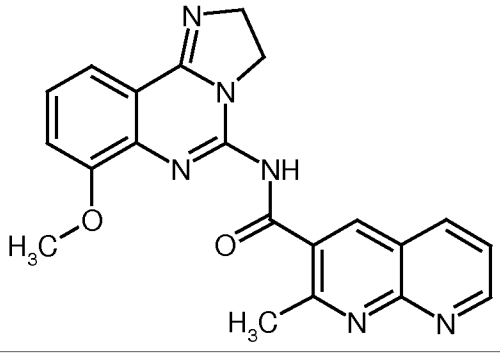
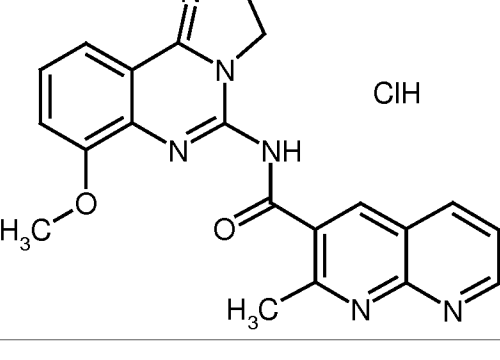
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-102	 ClH	384,80	349	>300	A
2-103	 ClH	362,22	326	>280	B
2-104	 ClH	382,81	383	> 280	B
2-105	 ClH	419,27	383	> 280	A
2-106	 ClH	401,26	365	> 280	B

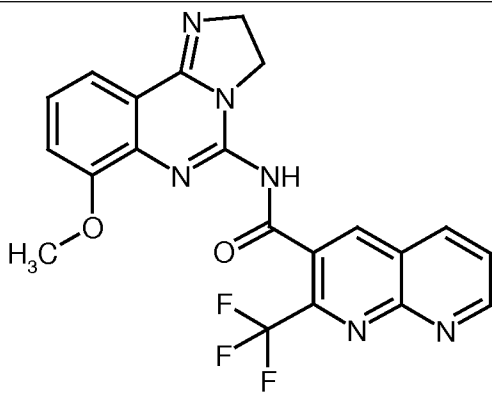
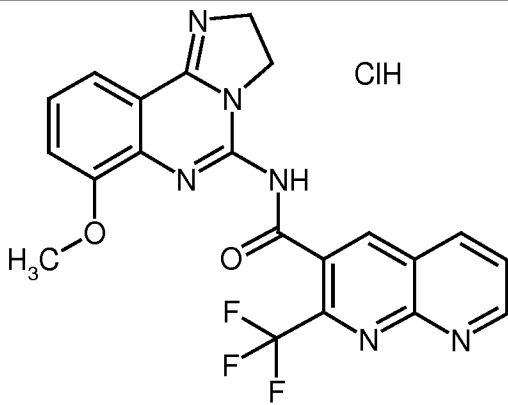
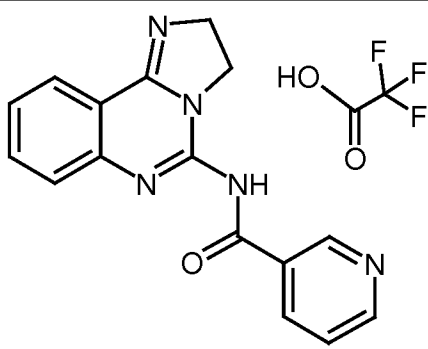
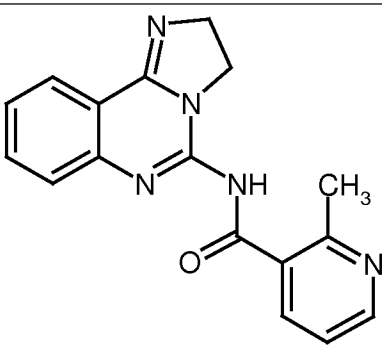
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-107		305,34	306	244	B
2-108		341,80	306	>290	B
2-109		344,38	345	>290	A
2-110		380,84	345	>290	A

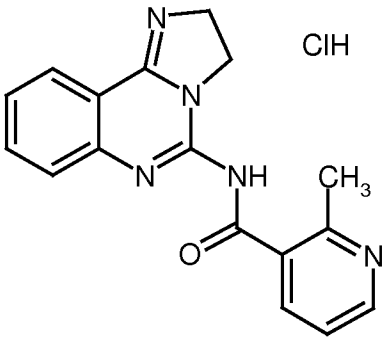
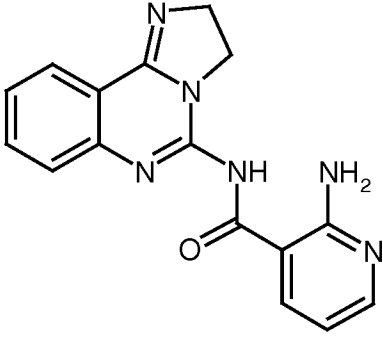
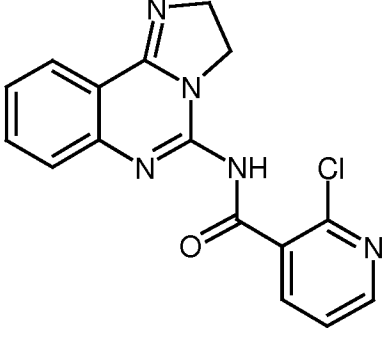
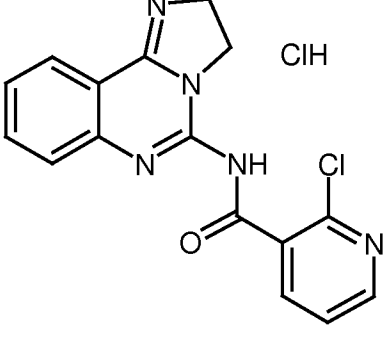
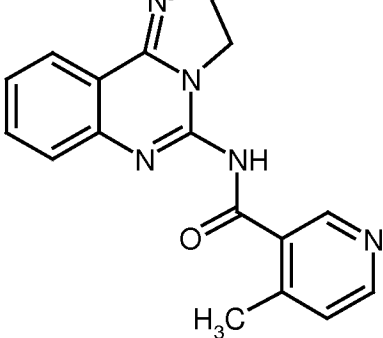
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-111	 ClH	395,77	360	263	A
2-112		398,35	399	286	A
2-113	 ClH	434,81	399	270	A
2-114		321,34	322	110	A

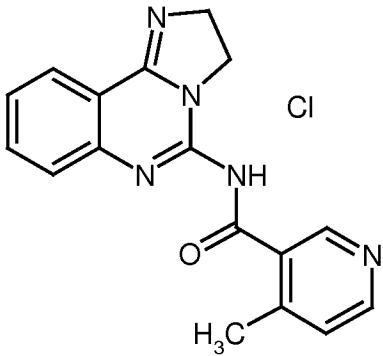
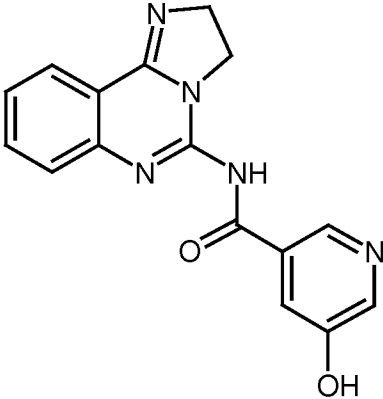
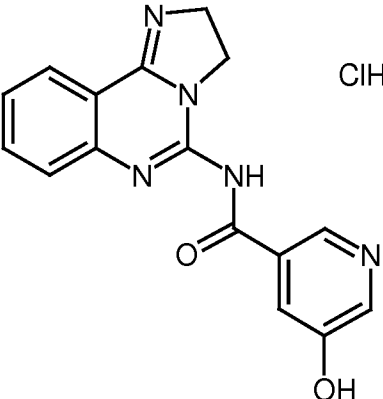
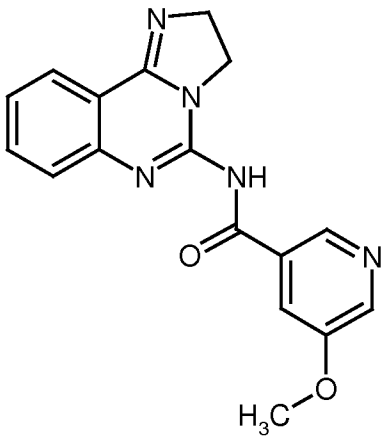
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-115		357,80	322	237(dec.)	A
2-116		335,37	335	204-205	B
2-117		371,83	335	251(dec.)	A
2-118		355,79	355	185(dec)	A
2-119		392,25	355	266(dec.)	A

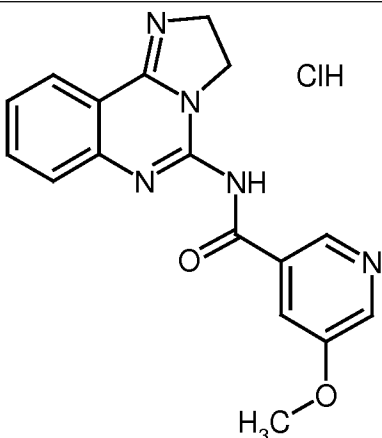
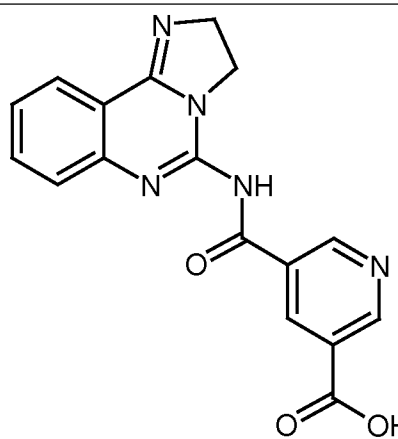
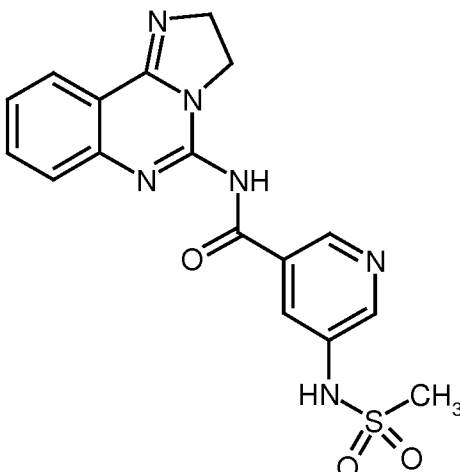
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-120		371,83	335	220 (dec.)	A
2-121		389,34	389	144-145	B
2-122		373,80	338	285(dec.)	A
2-123		372,82	337	296	A

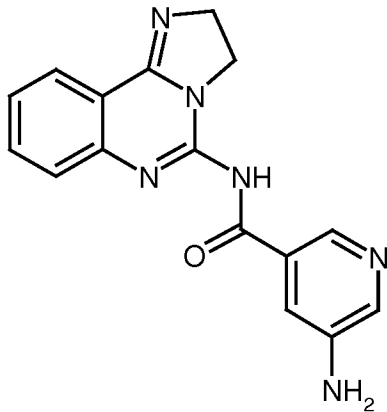
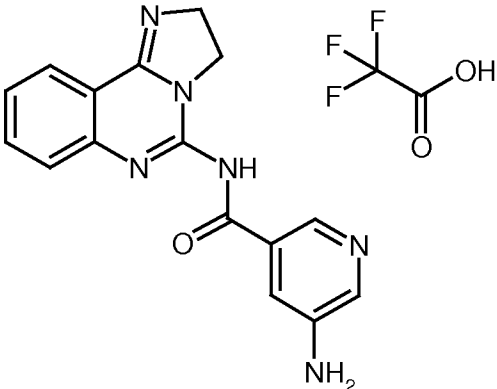
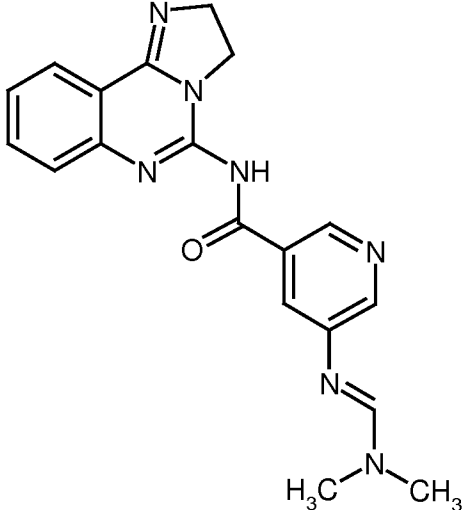
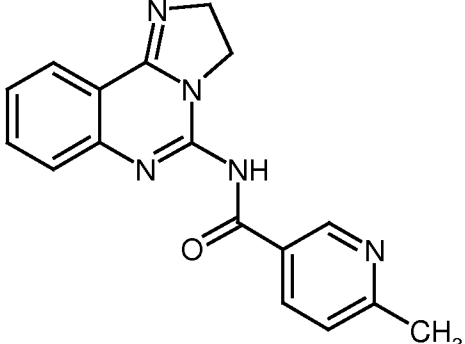
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-124		360,38	361	287	A
2-125		396,84	361	238	A
2-126		386,42	386	183-184	A
2-127		422,88	386	225 (dec.)	A

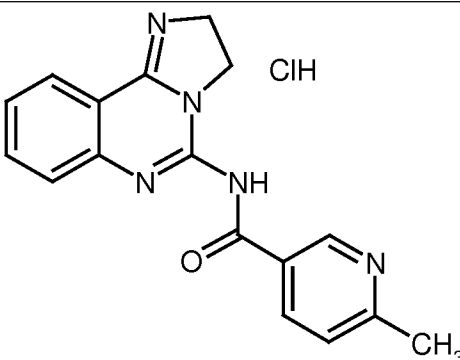
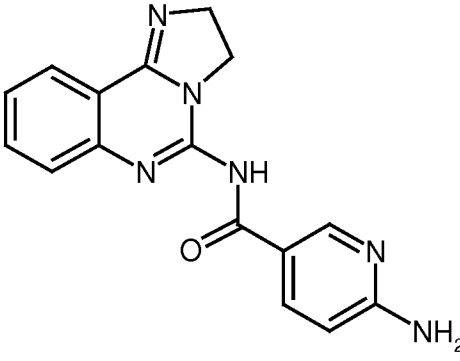
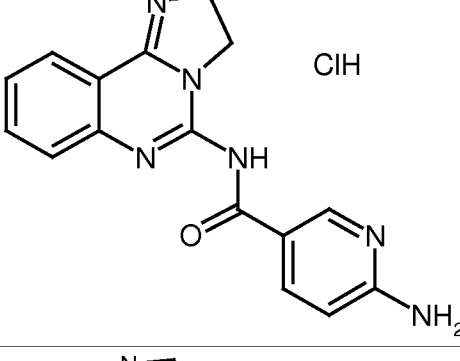
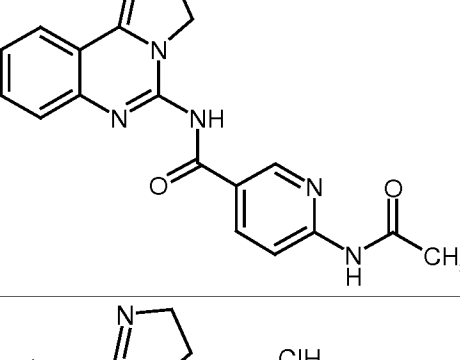
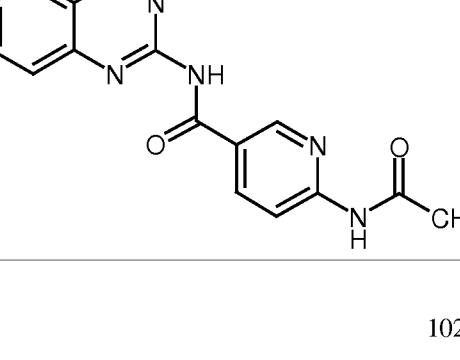
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-128		440,39	440	214 (dec.)	A
2-129		476,85	440	226 (dec.)	A
2-130		405,34	292	237-239	A
2-131		305,34	306	193 - 194	B

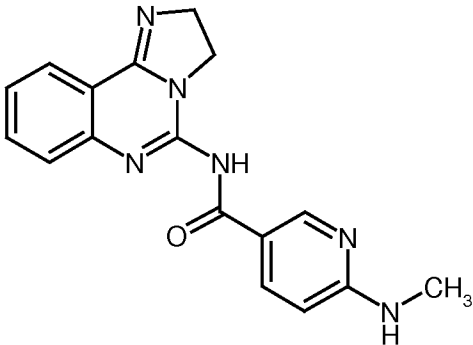
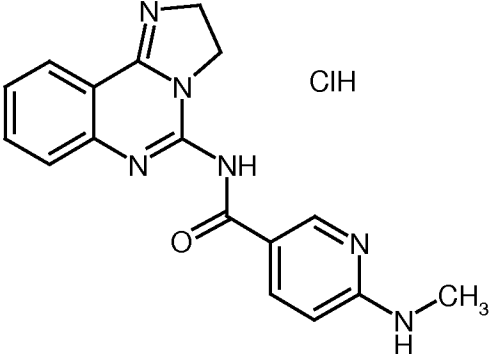
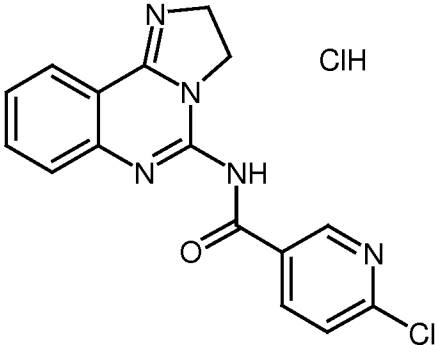
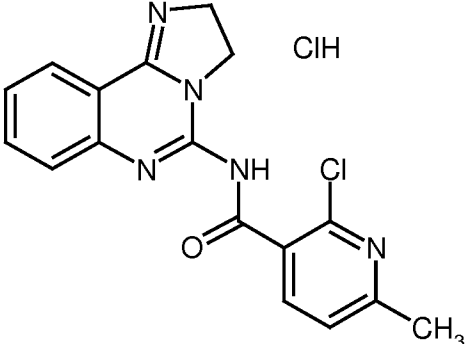
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-132	 <chem>Cc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4CCN4</chem> ClH	341,80	306	277 (dec.)	B
2-133	 <chem>Nc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4CCN4</chem>	306,33	306	215(dec.)	B
2-134	 <chem>Clc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4CCN4</chem>	325,76	326	198 - 199	A
2-135	 <chem>Clc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4CCN4</chem> ClH	362,22	326	340 (dec.)	B
2-136	 <chem>Cc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4CCN4</chem>	305,34	305	194-195	B

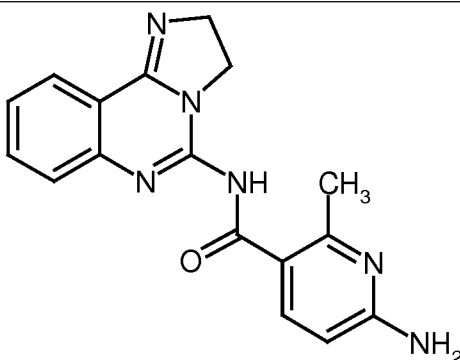
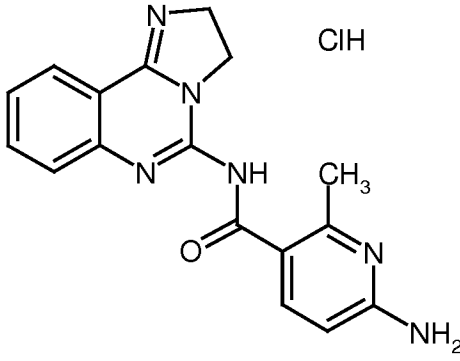
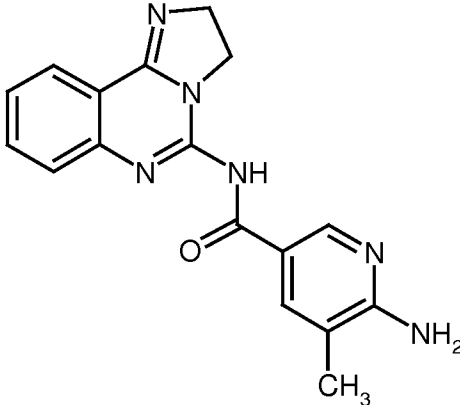
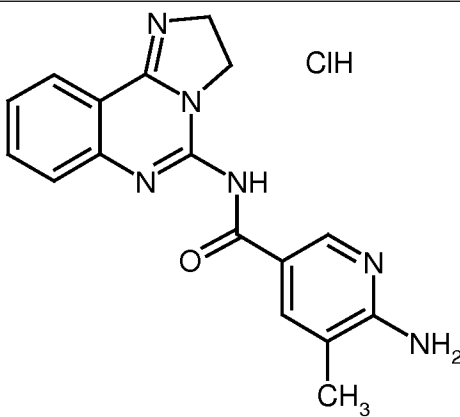
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-137	 <chem>Cc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2Cl</chem>	341,80	305	291 (dec.)	B
2-138	 <chem>Oc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem>	307,31	307	273(dec.)	A
2-139	 <chem>Oc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2.Cl</chem>	343,78	307	296-297	A
2-140	 <chem>COC1=CC=CC=C1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem>	321,34	321	219 (dec.)	B

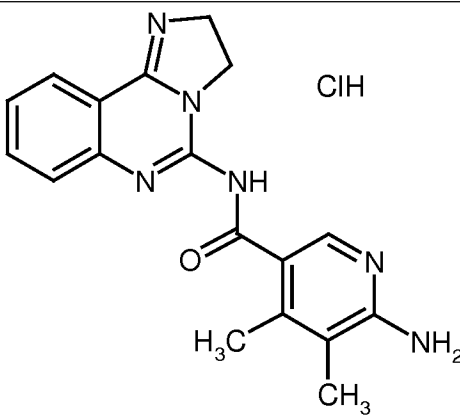
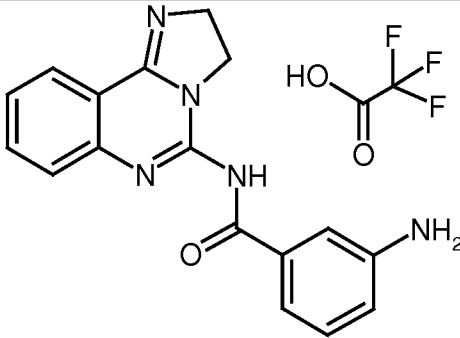
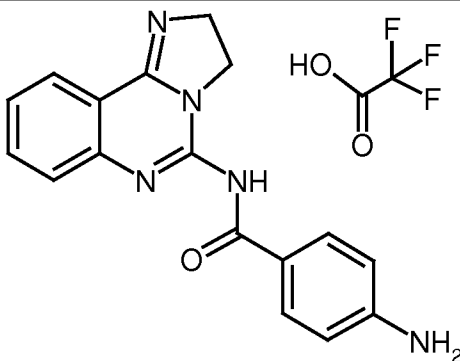
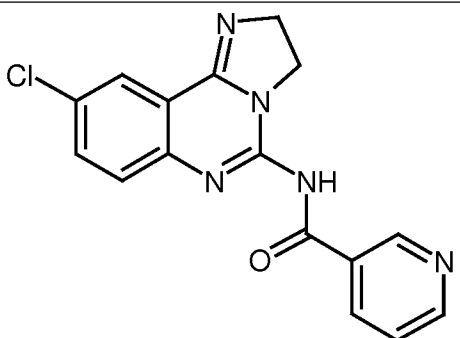
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-141	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem> ClH	357,80	321	272(dec.)	B
2-142	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem>	335,32	336	358-359	B
2-143	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem>	384,42	385	265-269	A

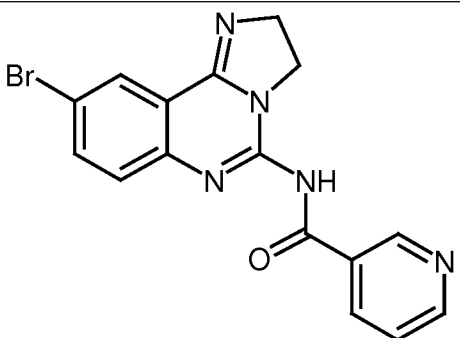
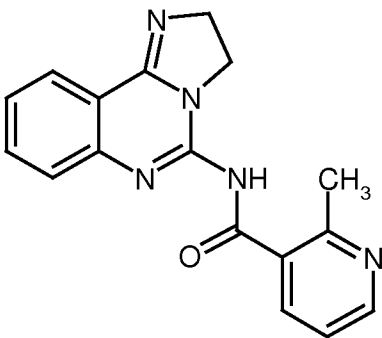
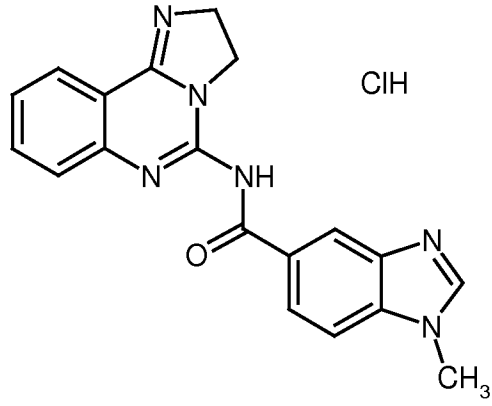
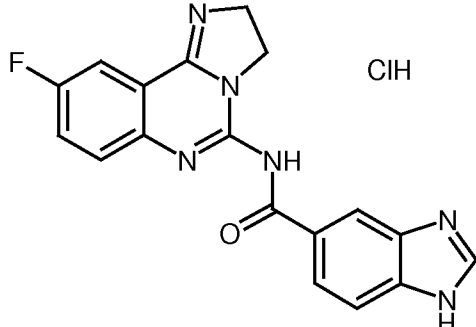
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-144		306,33	307	263-266	A
2-145		420,35	307	229(dec.)	B
2-146		361,41	362	219(dec.)	B
2-147		305,34	306	195 - 196	A

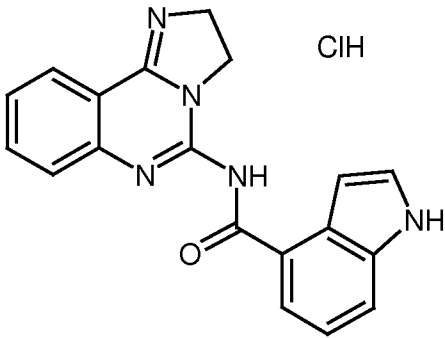
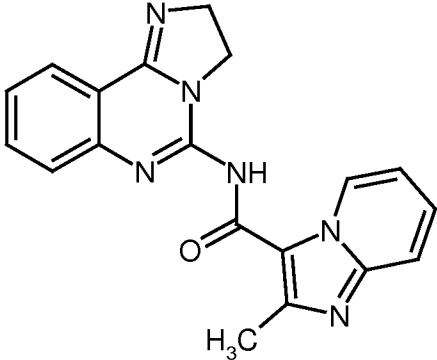
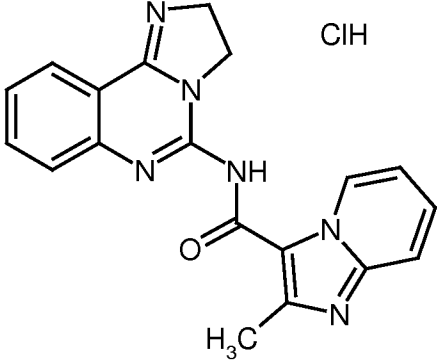
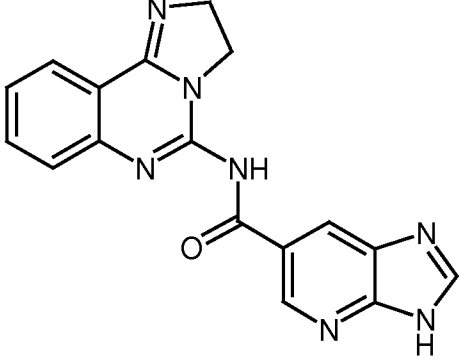
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-148	 <chem>Cc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4=CNCC4</chem> ClH	341,80	306	310 (dec.)	A
2-149	 <chem>Nc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4=CNCC4</chem>	306,33	307	> 300	A
2-150	 <chem>Nc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4=CNCC4</chem> ClH	342,79	307	290 (dec.)	A
2-151	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4=CNCC4</chem>	348,37	349	320 (dec.)	A
2-152	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2C4=CNCC4</chem> ClH	384,83	349	312 (dec.)	A

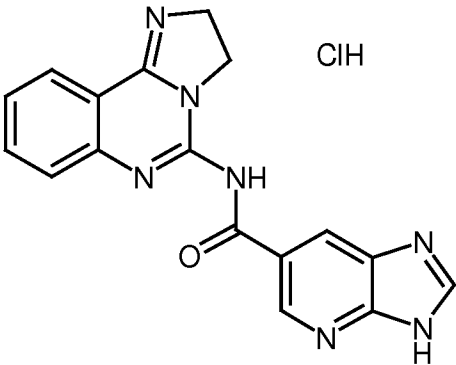
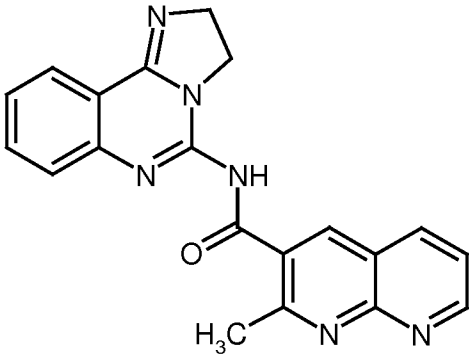
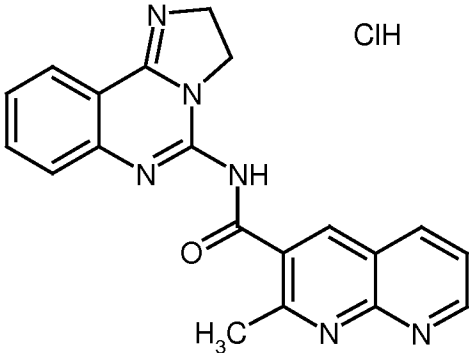
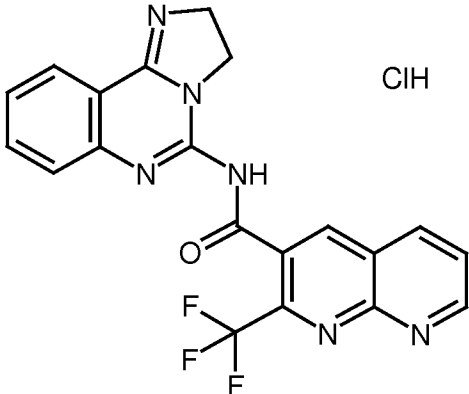
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-153		320,36	320	196-197	B
2-154		356,82	320	300(dec.)	B
2-155		362,22	326	324 (dec.)	B
2-156		376,25	340	287 (dec.)	B

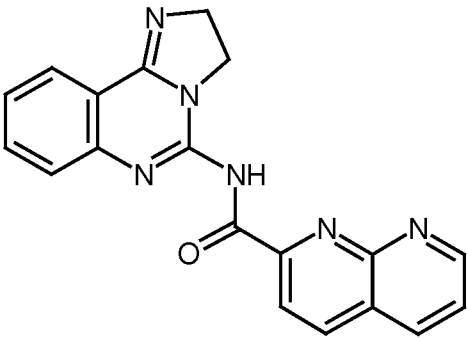
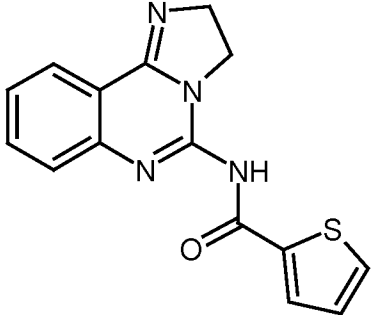
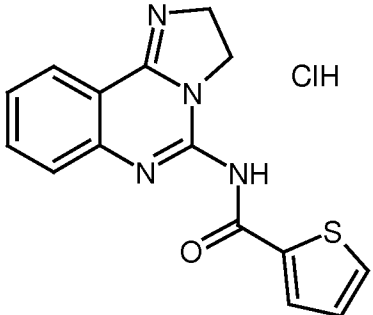
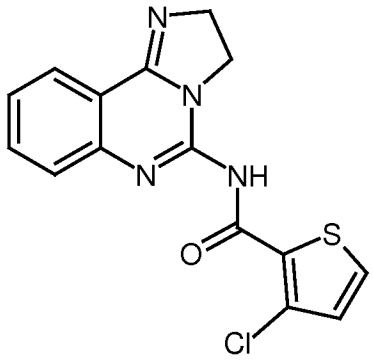
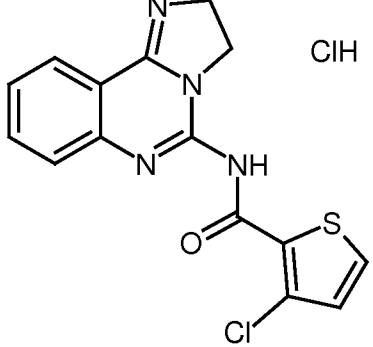
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-157	 <chem>Cc1cc(N)nc(C(=O)Nc2nc3c(nc2)C4=CC=CC=C4N5C=CN=C53)n1</chem>	320,36	321	146-148	B
2-158	 ClH	356,82	321	289(dec.)	B
2-159	 <chem>Cc1cc(N)nc(C(=O)Nc2nc3c(nc2)C4=CC=CC=C4N5C=CN=C53)n1</chem>	320,36	320	246-247	B
2-160	 ClH	356,82	320	311(dec.)	B

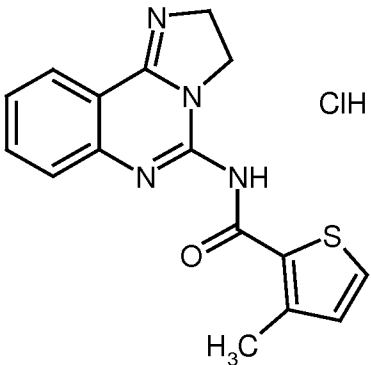
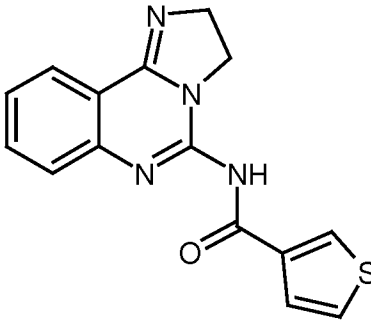
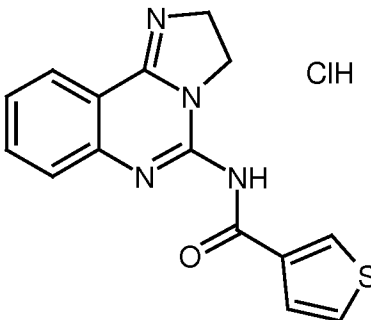
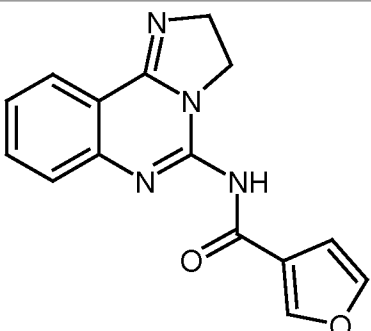
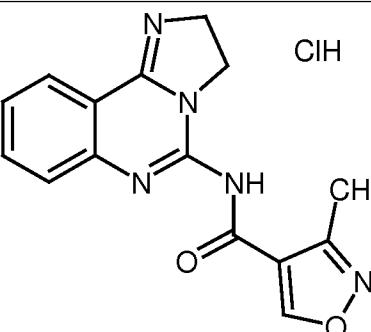
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-161		370,84	334	298(dec.)	B
2-162		419,37	306	191(dec.)	B
2-163		419,37	306	232(dec.)	B
2-164		461,40	348	247(dec.)	A

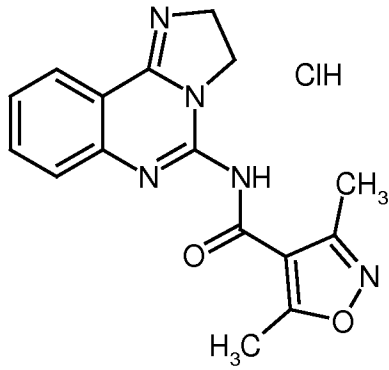
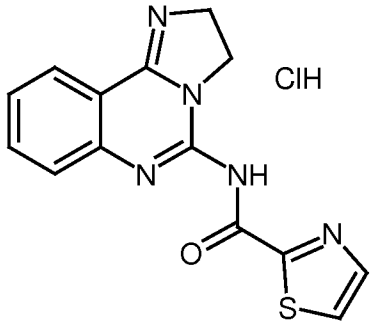
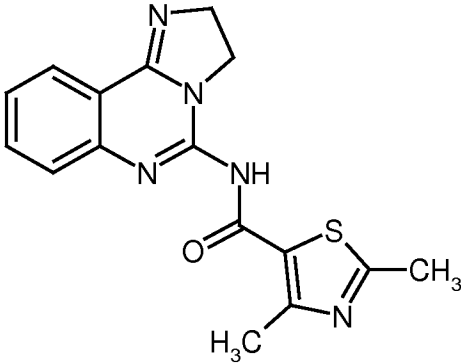
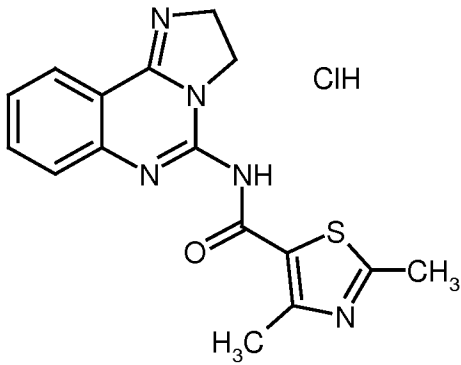
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-165		328,76	292	291(dec.)	B
2-166		444,38	331	221(dec.)	A
2-167		380,84	345	333(dec.)	B
2-168		329,36	330	160(dec.)	B

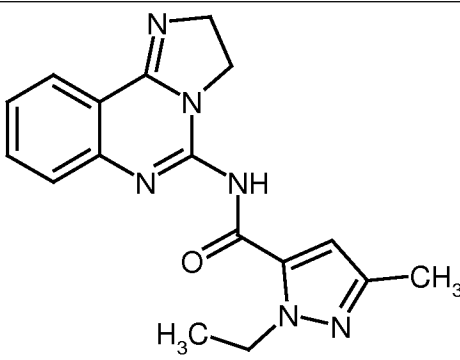
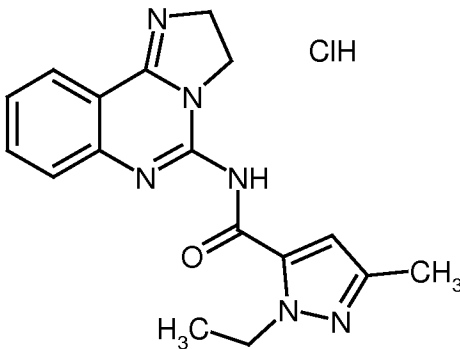
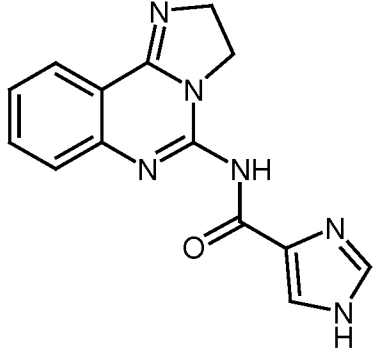
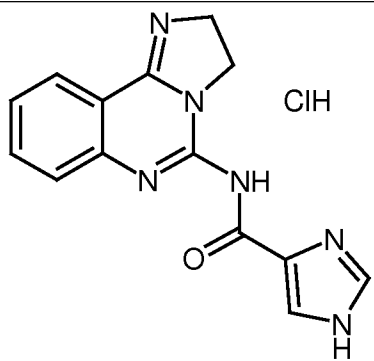
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-169	 ClH	365,83	330	295(dec.)	B
2-170	 H ₃ C	344,38	345	277-279	B
2-171	 ClH	380,84	345	328(dec.)	B
2-172		331,34	332	>300	A

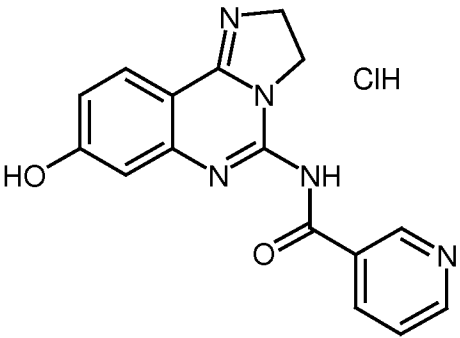
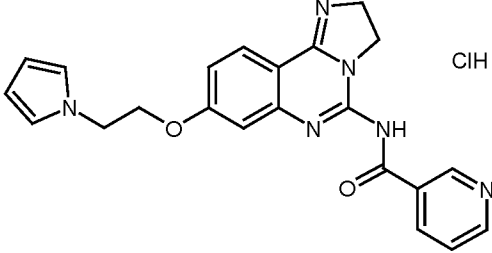
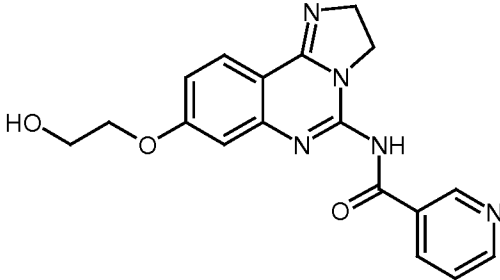
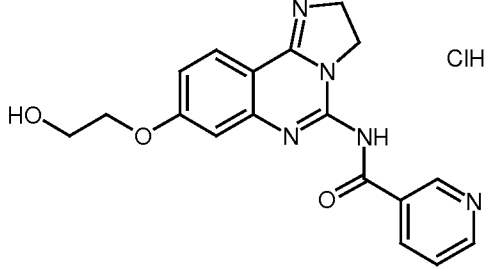
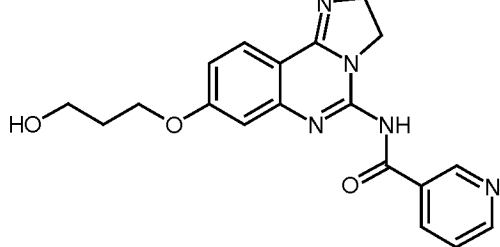
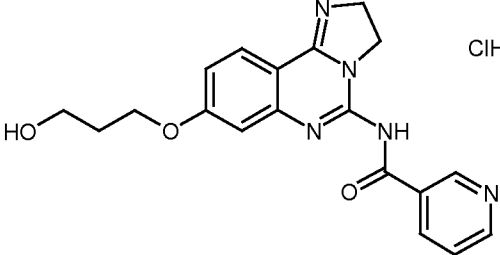
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-173	 <chem>ClC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)NC(=O)c3ccc4[nH]cnc4c3</chem>	367,80	332	287(dec.)	A
2-174	 <chem>Cc1ccc2nc3c(ncn3c2)C(=O)Nc4c5ccccc4n5</chem>	356,39	356	296(dec.)	B
2-175	 <chem>Cc1ccc2nc3c(ncn3c2)C(=O)Nc4c5ccccc4n5</chem>	392,85	356	270(dec.)	B
2-176	 <chem>C(F)(F)Fc1ccc2nc3c(ncn3c2)C(=O)Nc4c5ccccc4n5</chem>	446,82	410	248-249	B

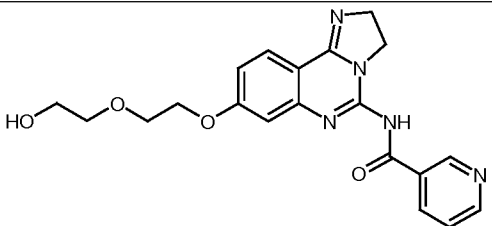
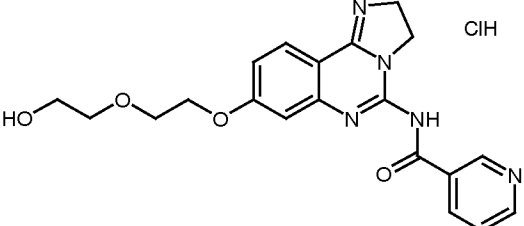
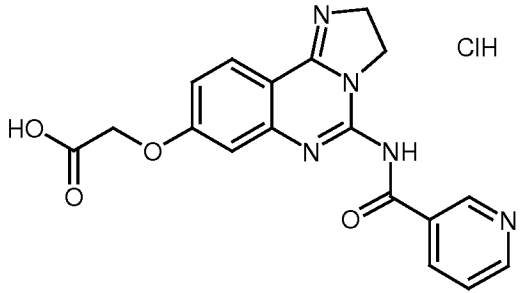
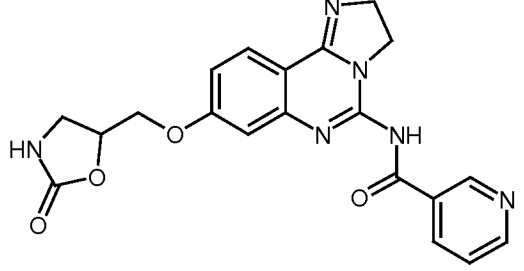
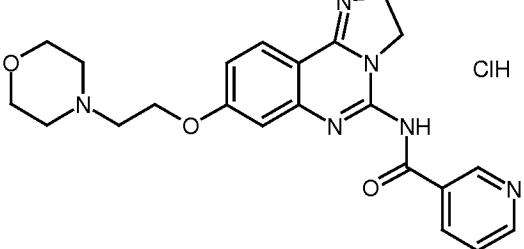
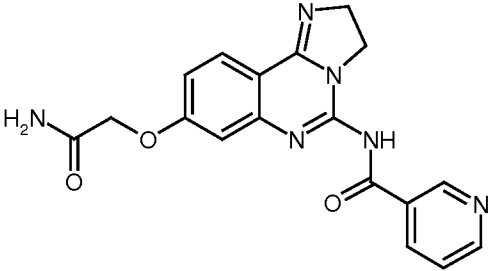
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-177		342,36	342	275(dec.)	B
2-178		296,35	297	187 - 188	B
2-179	 ClH	332,81	297	310 (dec.)	A
2-180		330,80	330	198-199	B
2-181	 ClH	367,26	330	298(dec.)	B

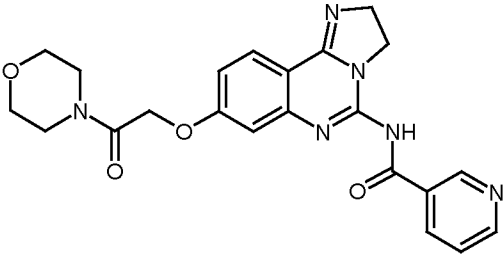
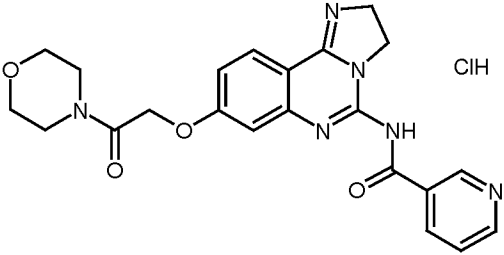
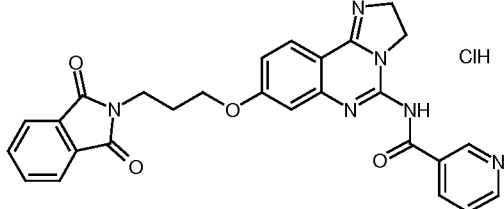
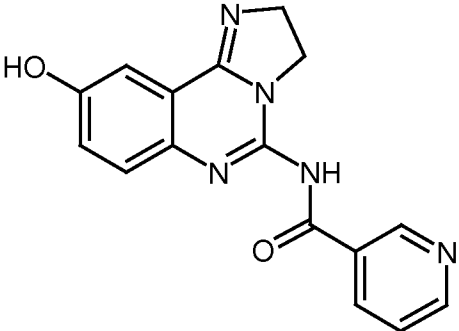
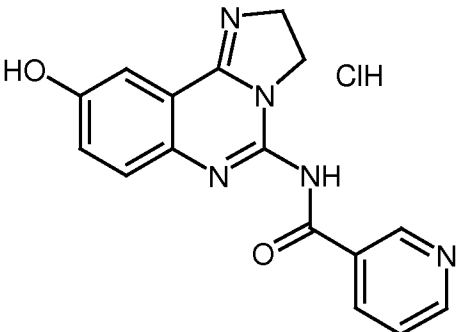
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-182	 <chem>Cc1cc(s1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem> ClH	346,84	310	> 250	B
2-183	 <chem>c1cc(s1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem>	296,35	297	167 (dec.)	B
2-184	 <chem>c1cc(s1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem> ClH	332,81	297	297 (dec.)	B
2-185	 <chem>c1ccoc1C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem>	280,29	280	217-218	B
2-186	 <chem>Cc1cc2ocn2C(=O)Nc3nc4ccccc4n3</chem> ClH	331,76	295	285(dec.)	B

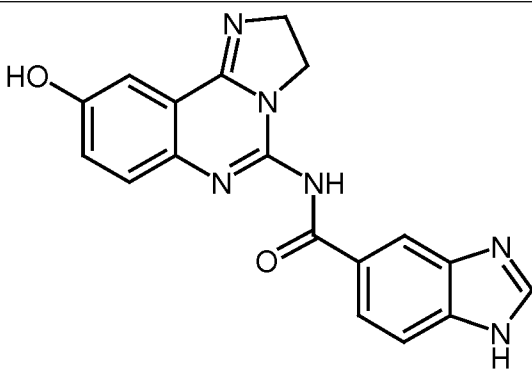
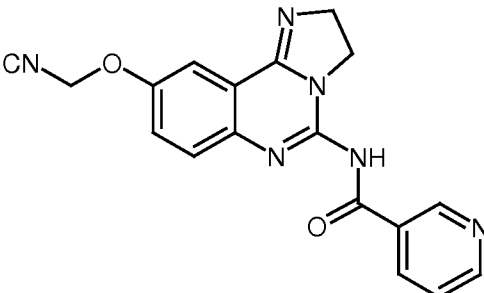
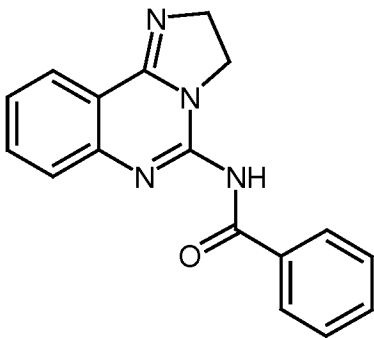
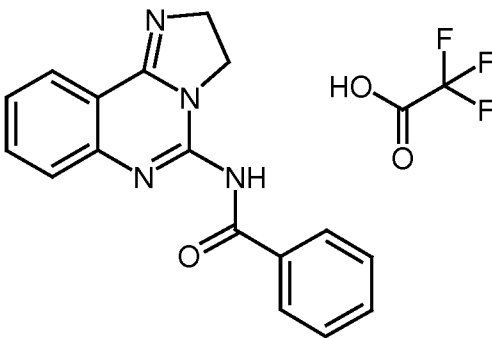
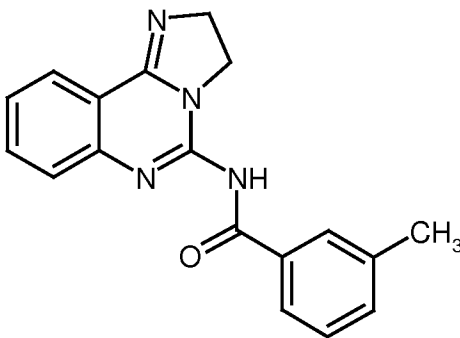
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-187		345,79	309	280-281	B
2-188		333,80	298	306(dec.)	B
2-189		325,39	326	243 (dec.)	B
2-190		361,86	326	289 - 290	A

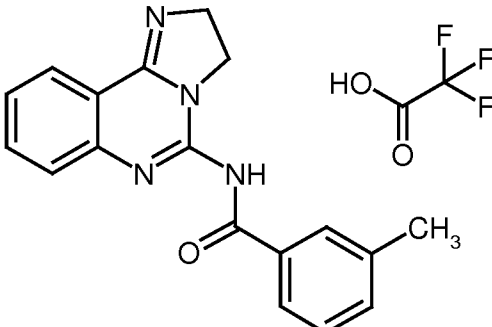
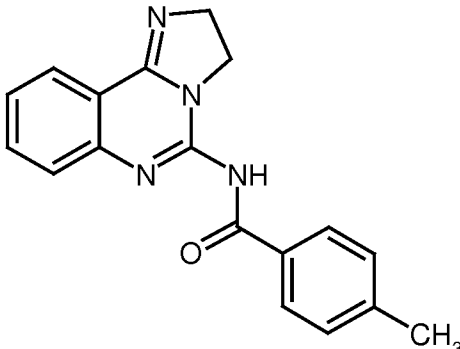
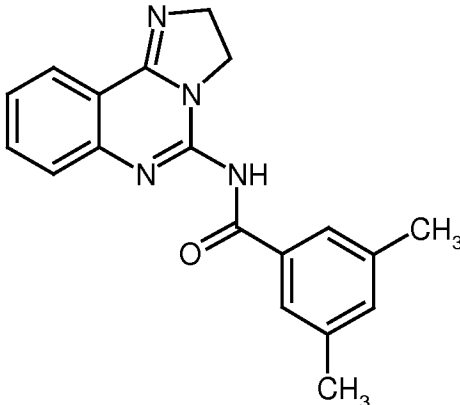
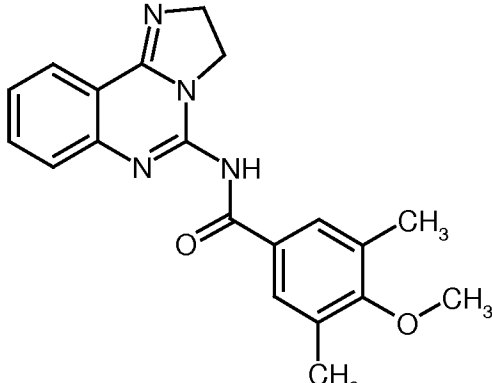
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-191		322,37	322	207-208	B
2-192		358,83	322	271-272	B
2-193		280,29	281	265 (dec.)	B
2-194		316,75	281	309 - 310	B

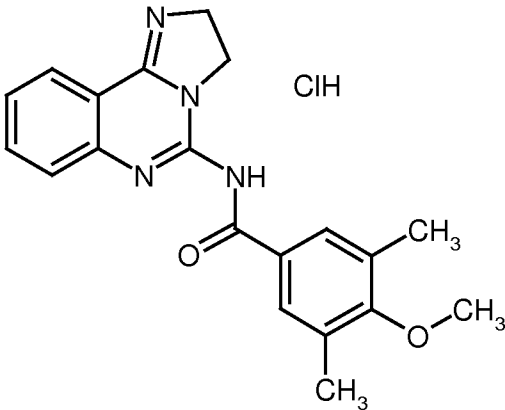
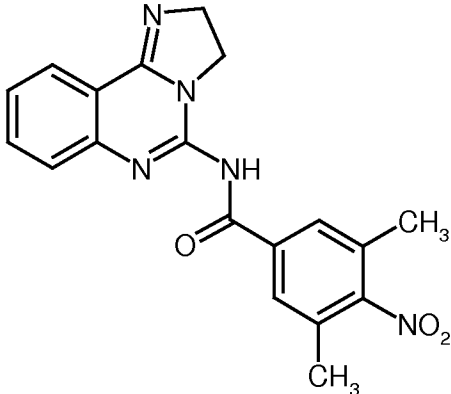
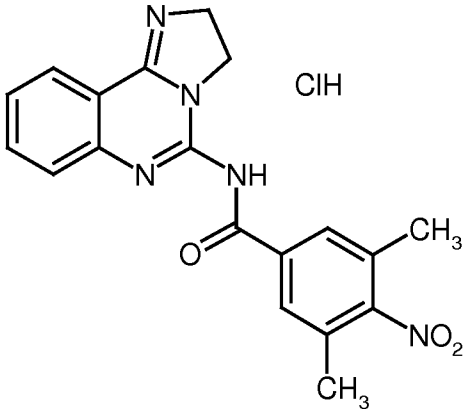
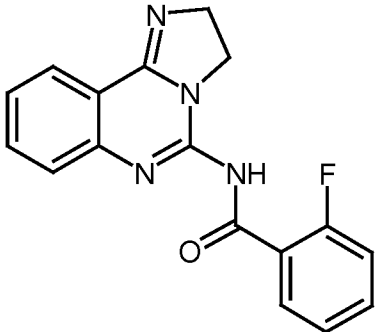
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-195	 ClH	343,78	308	270-274(dec.)	B
2-196	 ClH	436,90	401	239	B
2-197		351,37	352	210-215(dec.)	B
2-198	 ClH	387,83	352	249(dec.)	B
2-199		365,39	366	127	A
2-200	 ClH	401,86	366	243(dec.)	B

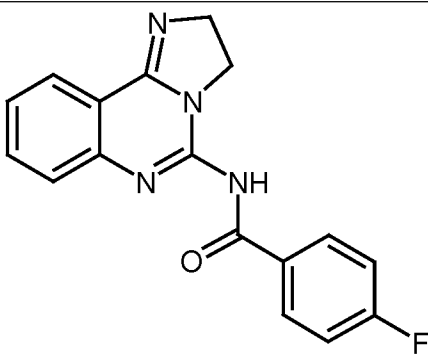
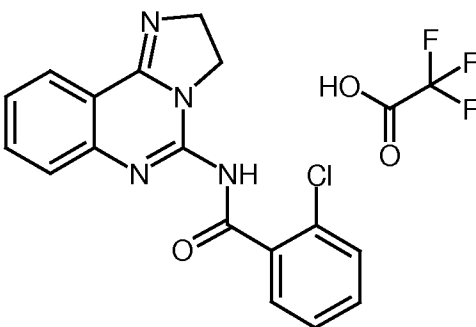
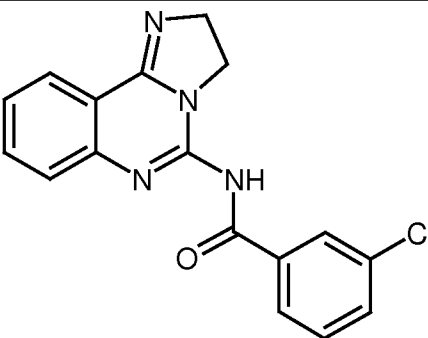
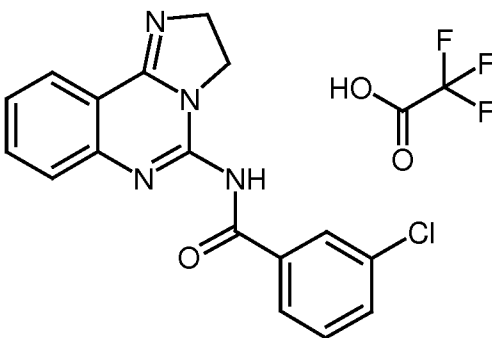
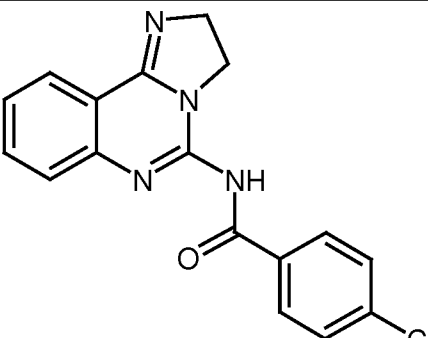
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-201		395,42	396	181	B
2-202		431,88	396	229(dec.)	B
2-203		401,81	366	231(dec.)	B
2-204		406,40	407	265-269(dec.)	B
2-205		456,94	421	243-247(dec.)	B
2-206		364,37	365	296	B

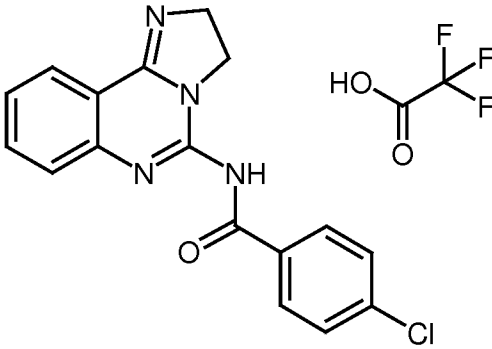
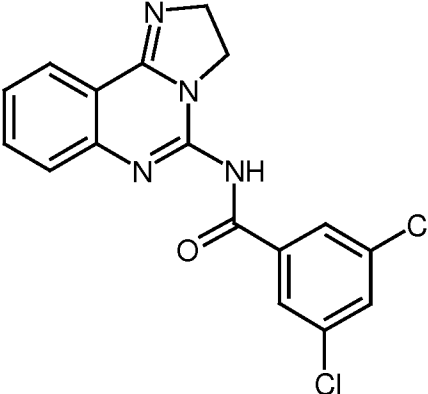
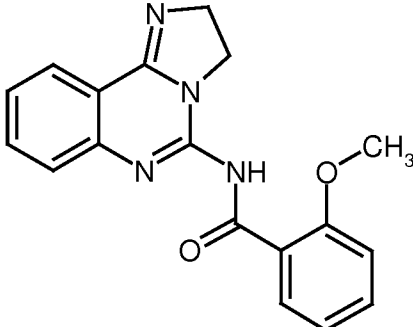
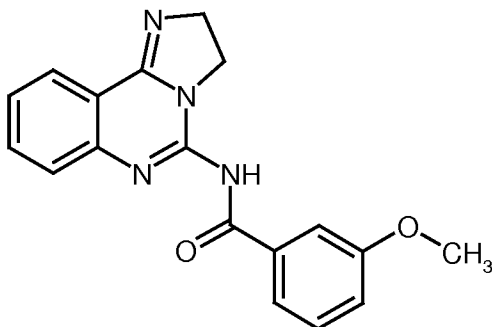
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-207		434,46	435	232-236(dec.)	B
2-208		470,92	435	227	B
2-209		530,98	495	247	A
2-210		307,31	308	>300	B
2-211		343,78	308	>300	A

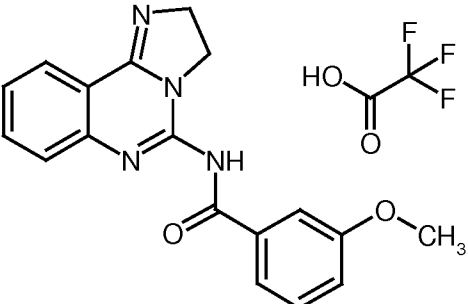
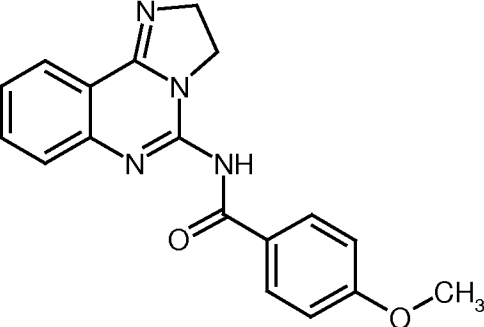
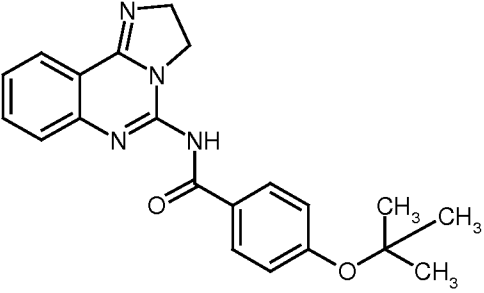
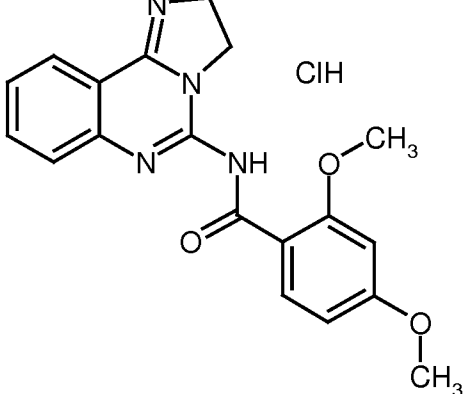
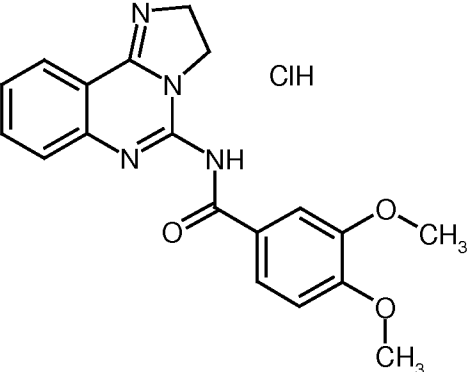
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-212		346,35	347	296(dec.)	B
2-213		346,35	347	209	B
2-214		290,33	291	201- 203(dec.)	C
2-215		404,35	291	238-242	B
2-216		304,35	305	201-203	D

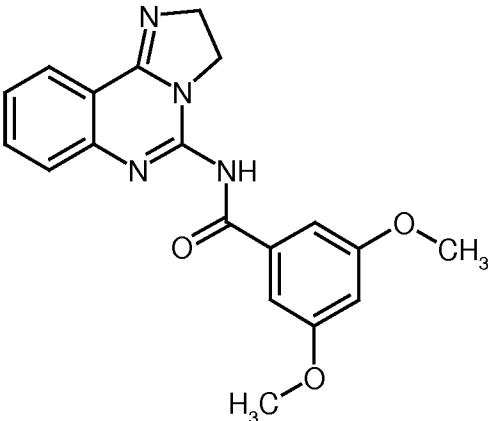
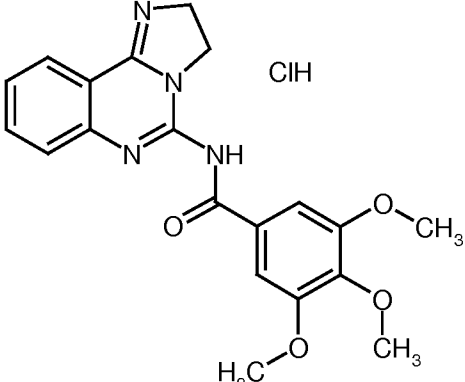
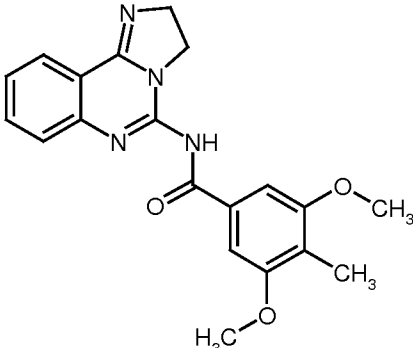
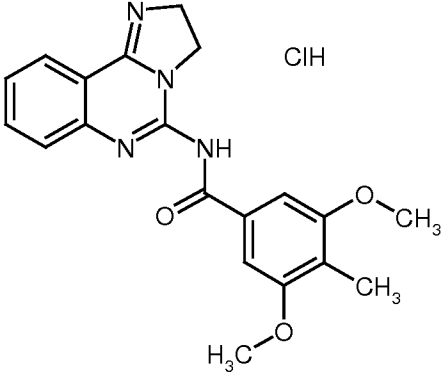
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-217		418,38	305	239-241	B
2-218		304,35	305	185-186	D
2-219		318,38	319	246-248	D
2-220		348,41	349	216-218	D

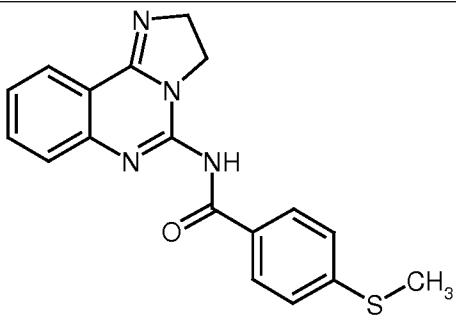
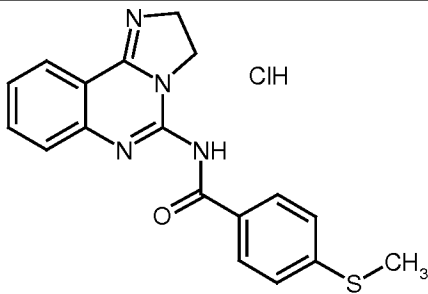
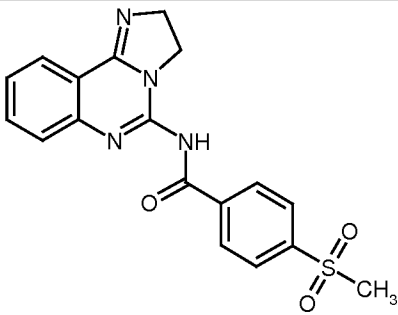
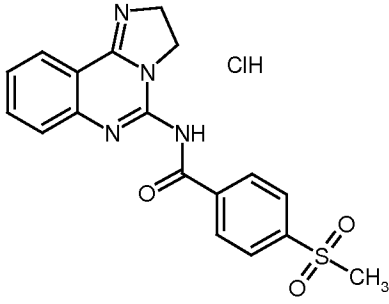
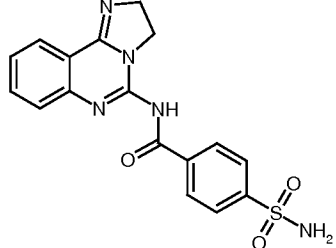
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-221	 ClH	384,87	349	288 (dec.)	D
2-222		363,38	364	277 (dec.)	D
2-223	 ClH	399,84	364	313 (dec.)	D
2-224		308,32	309	202-204	C

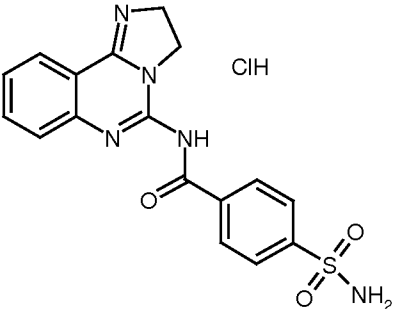
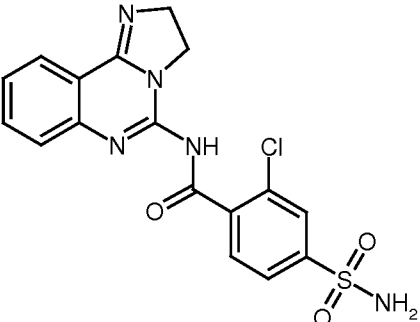
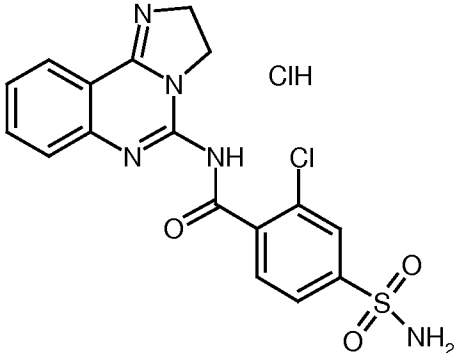
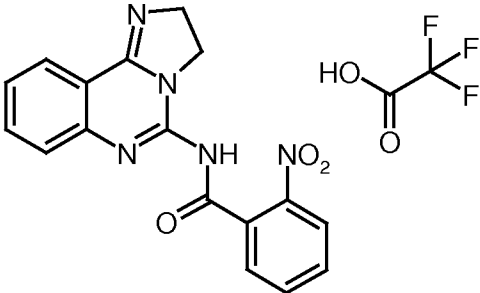
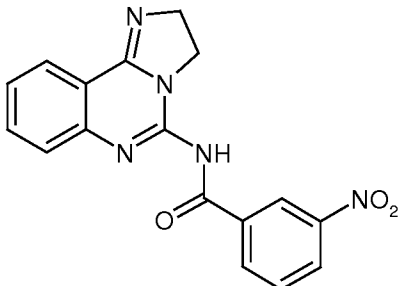
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-225		308,32	309	210-212	D
2-226		438,80	325	221-224	D
2-227		324,77	325	196-197	D
2-228		438,80	325	233-235	C
2-229		324,77	325	226-228	D

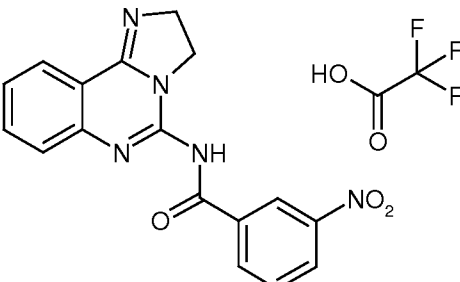
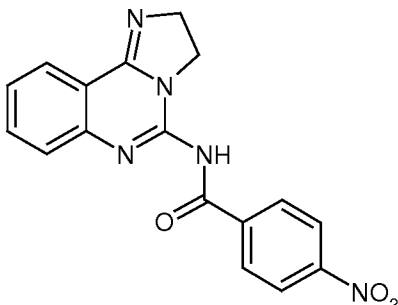
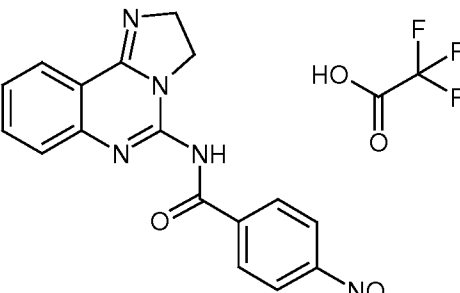
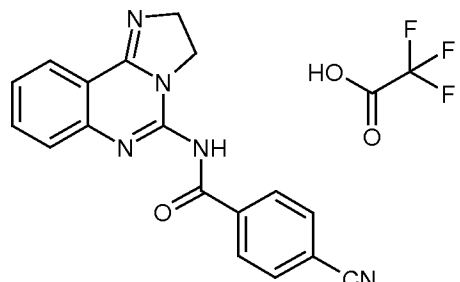
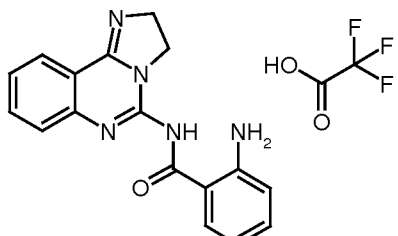
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-230		438,80	325	243-245	D
2-231		359,22	358	268-269	D
2-232		320,35	321	185-187	D
2-233		320,35	321	202-204	D

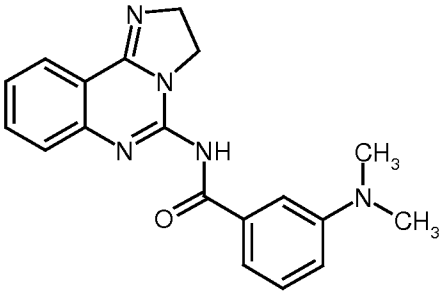
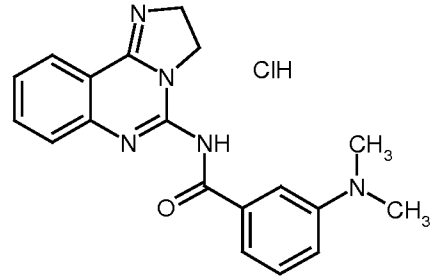
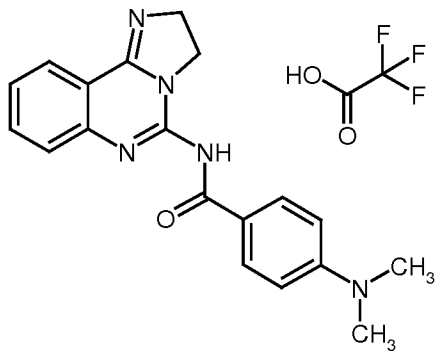
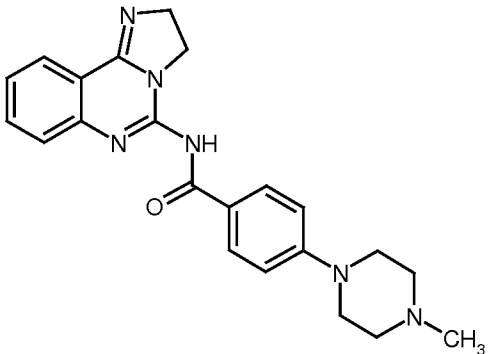
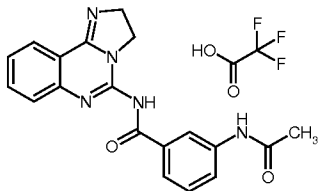
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-234		434,38	321	209-211	C
2-235		320,35	321	300 (dec.)	D
2-236		362,44	363	>410	D
2-237		386,84	351	259 (dec.)	D
2-238		386,84	351	274 (dec.)	B

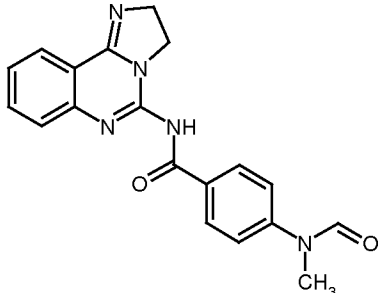
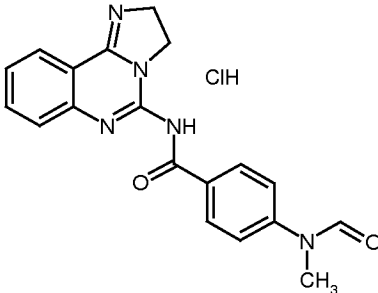
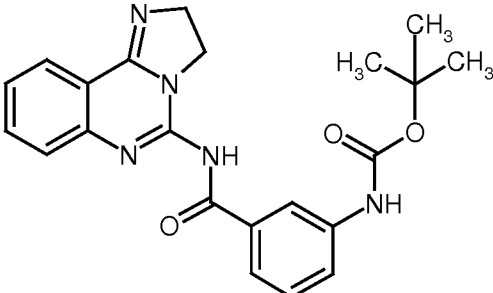
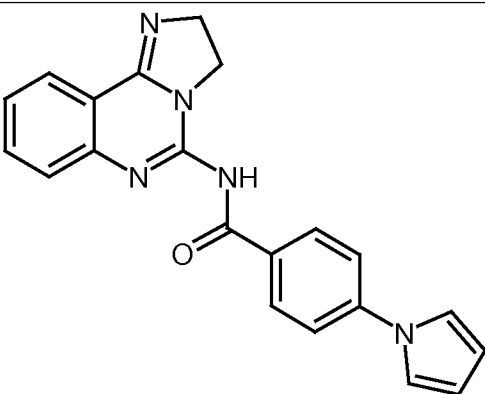
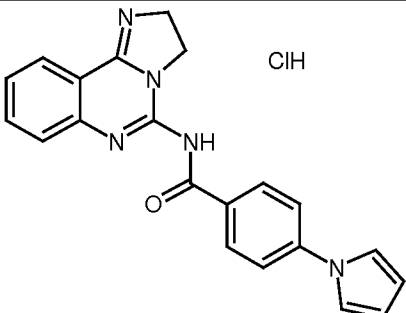
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-239		350,38	351	330 (dec.)	D
2-240		416,87	381	291 (dec.)	D
2-241		364,41	365	248 (dec.)	D
2-242		400,87	365	321 (dec.)	D

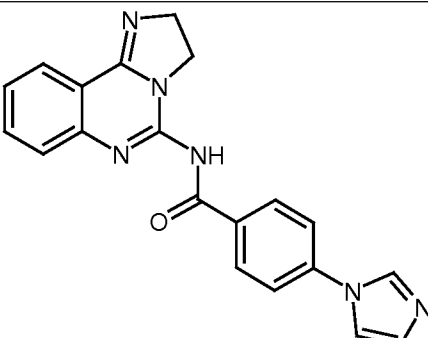
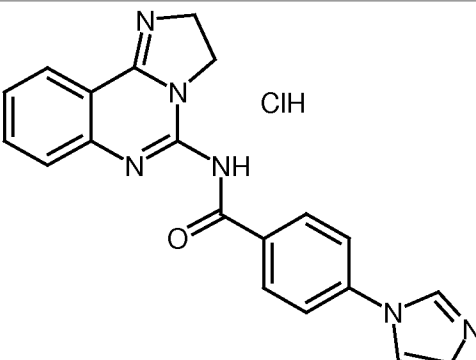
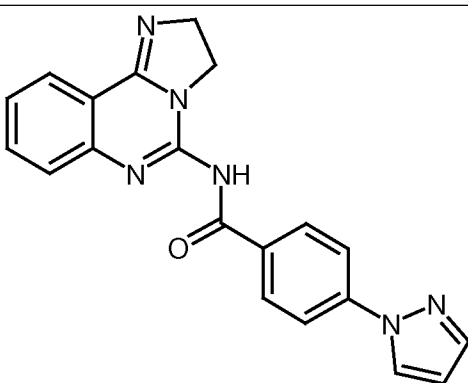
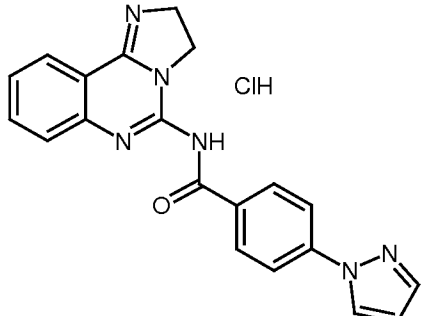
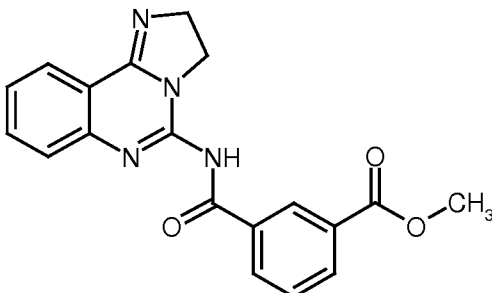
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-243	 <chem>CSC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C2=NN=C4</chem>	336,42	337	169-170	D
2-244	 <chem>CSC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C2=NN=C4.Cl</chem>	372,88	337	292 (dec.)	D
2-245	 <chem>CSC(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C2=NN=C4</chem>	368,42	369	278 (dec.)	D
2-246	 <chem>CSC(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C2=NN=C4.Cl</chem>	404,88	369	320 (dec.)	D
2-247	 <chem>NC(=O)S(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C2=NN=C4</chem>	369,40	370	278 (dec.)	C

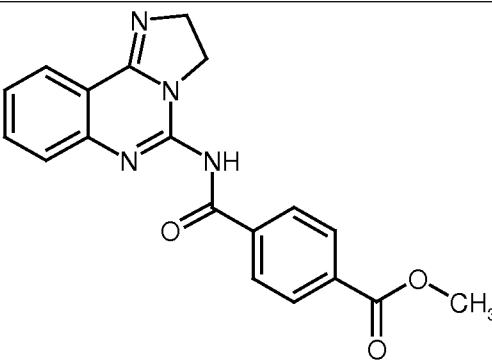
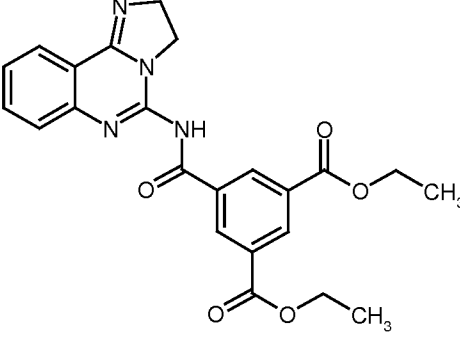
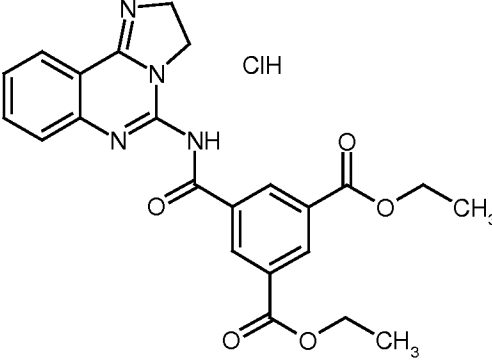
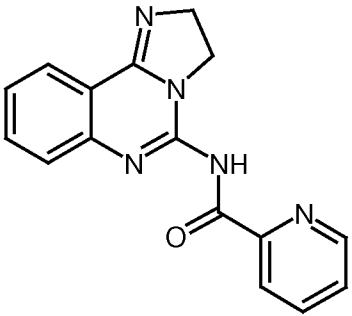
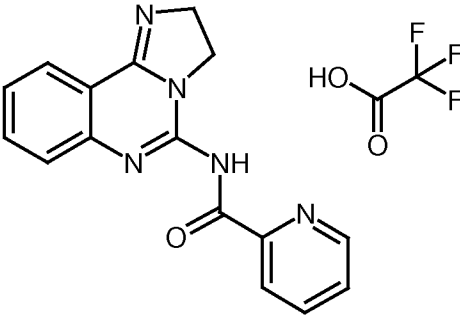
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-248	 ClH	405,87	370	308 (dec.)	C
2-249		403,85	403	240 (dec.)	D
2-250	 ClH	440,31	403	300 (dec.)	D
2-251		449,35	336	198-200	D
2-252		335,32	334	265-267	D

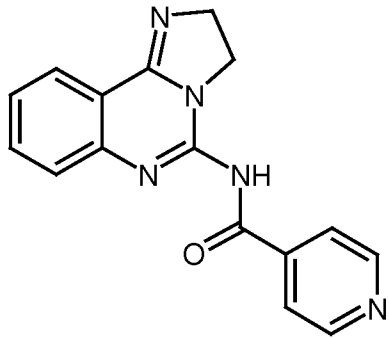
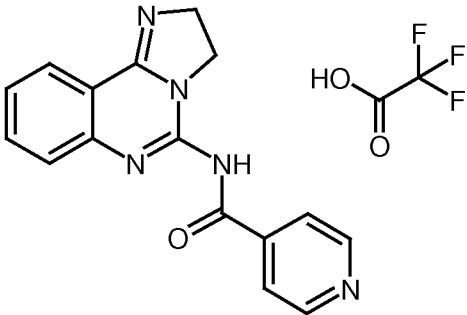
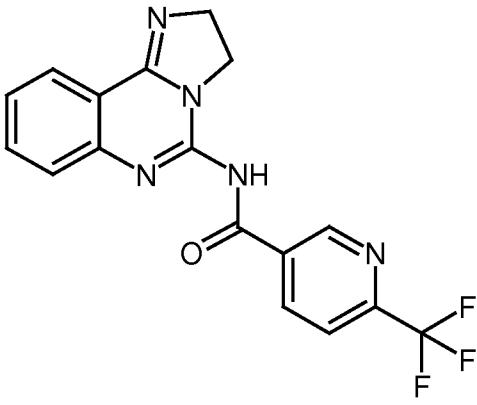
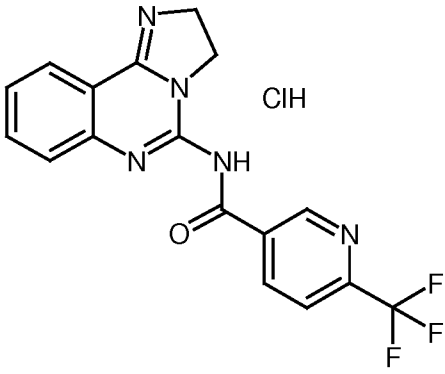
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-253		449,35	336	238-239	D
2-254		335,32	334	279-281	D
2-255		449,35	336	265 (dec.)	D
2-256		429,36	316	248-250	D
2-257		419,37	306	175 (dec.)	D

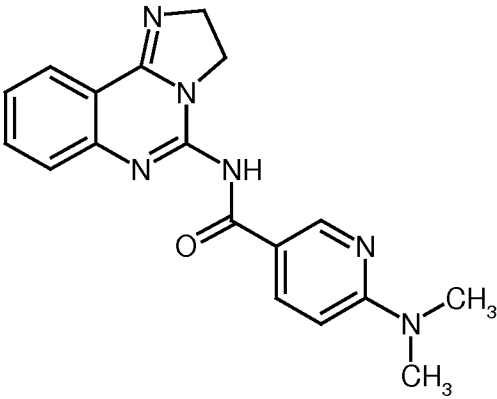
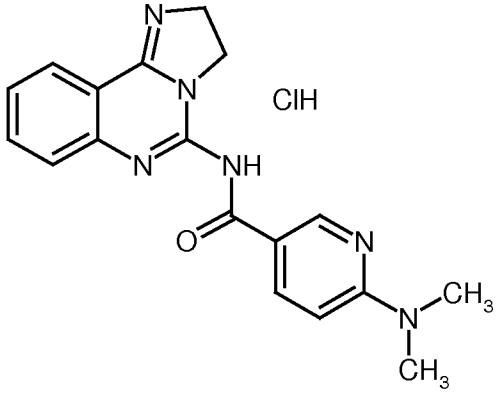
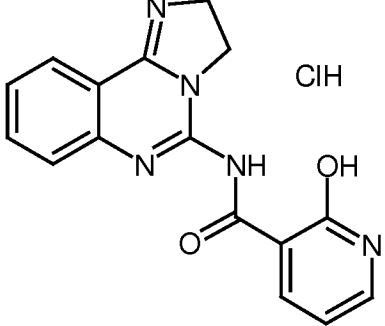
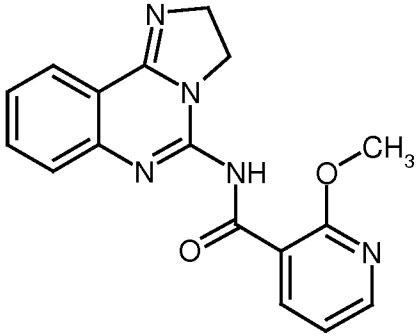
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-258		333,40	334	188-190	D
2-259		369,86	334	266 (dec.)	D
2-260		447,42	334	240 (dec.)	D
2-261		388,48	389	218-222	D
2-262		461,40	348	253(dec.)	D

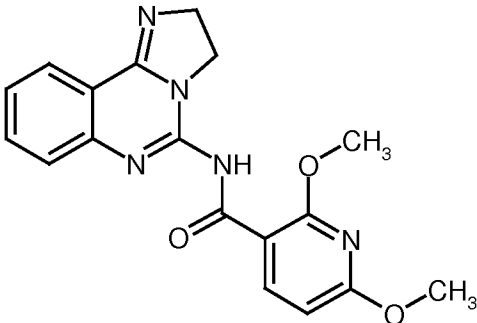
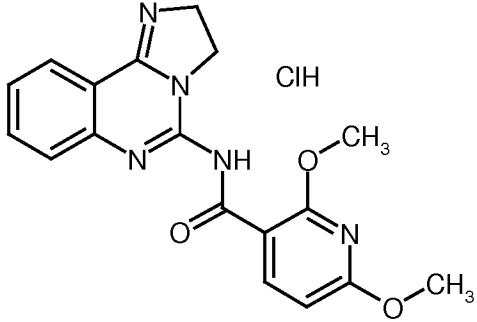
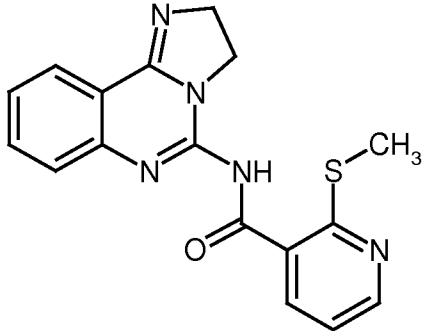
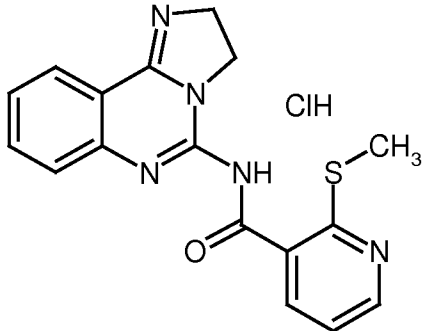
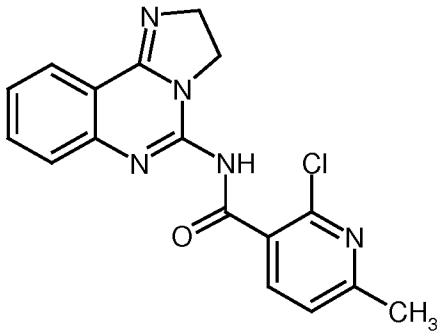
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-263		347,38	348	208-210	D
2-264		383,84	348	304 (dec.)	D
2-265		405,46	406	280 (dec.)	D
2-266		355,40	356	218-220	D
2-267		391,86	356	309 (dec.)	D

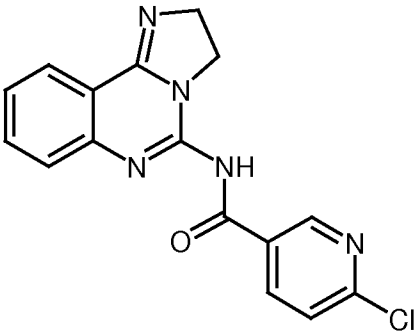
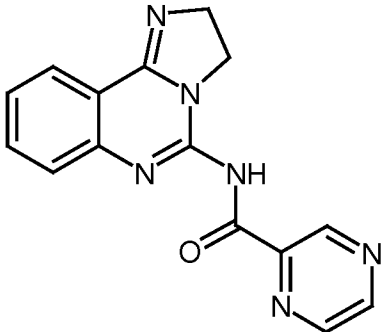
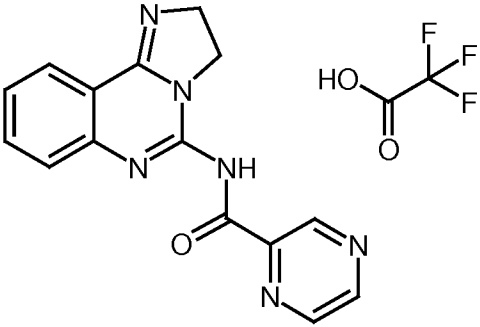
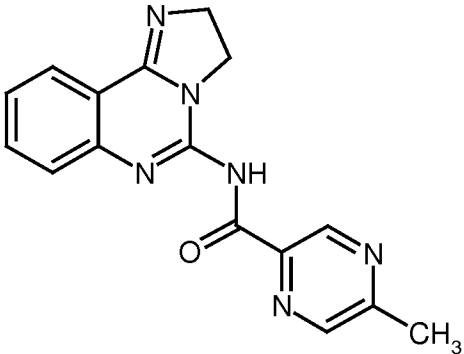
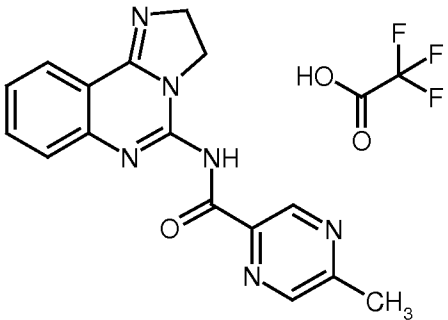
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-268		356,39	357	267 (dec.)	D
2-269		392,85	357	324(dec.)	D
2-270		356,39	357	209-211	D
2-271		392,85	357	319 (dec.)	D
2-272		348,36	349	224-226	D

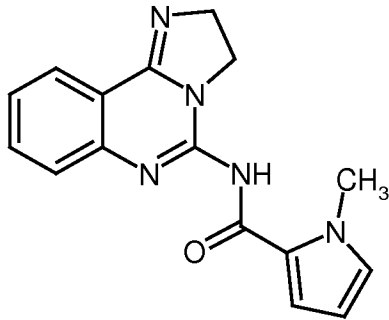
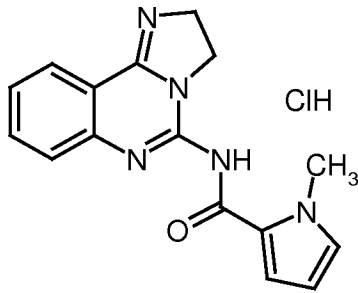
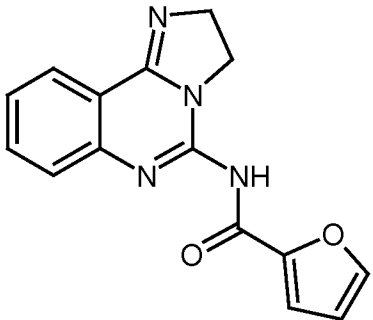
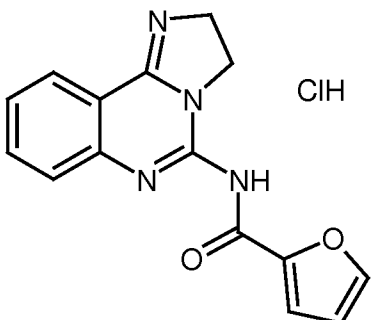
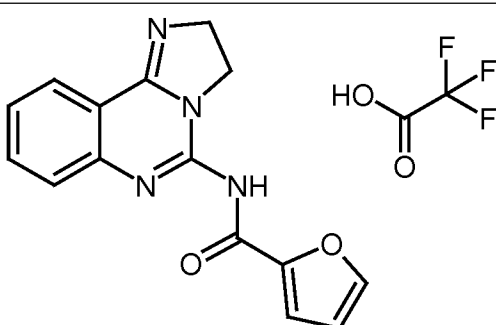
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-273		348,36	349	253-255	D
2-274		434,46	435	289 (dec.)	D
2-275		470,92	435	282	D
2-276		291,31	292	204 - 205	C
2-277		405,34	292	206 (dec.)	C

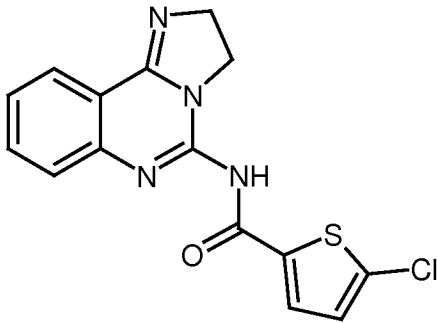
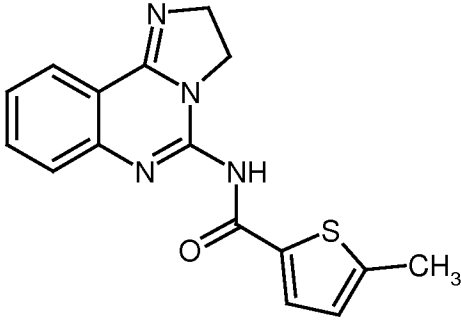
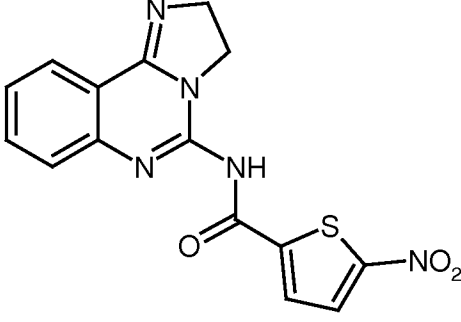
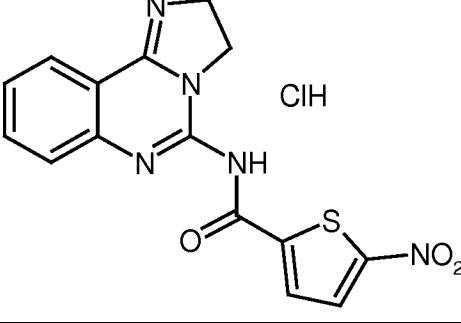
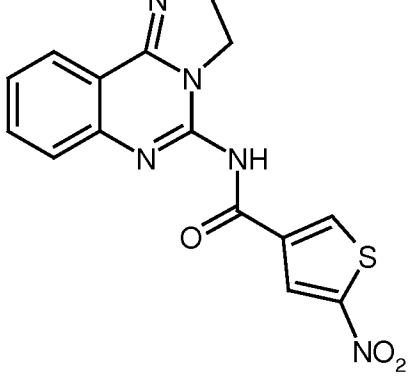
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-278		291,31	292	224 - 225	C
2-279		405,34	292	2310(dec.)	C
2-280		359,31	360	219 - 220	D
2-281		395,77	360	> 250	C

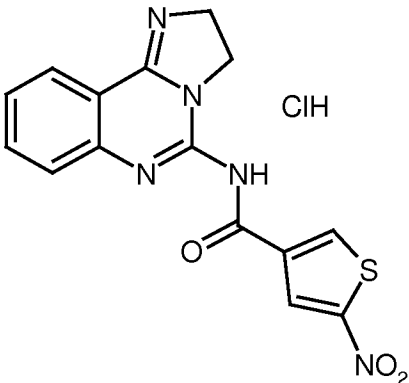
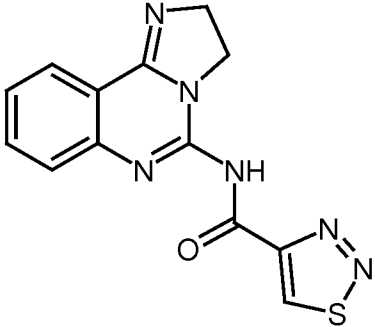
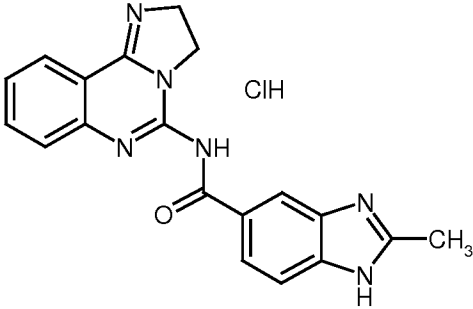
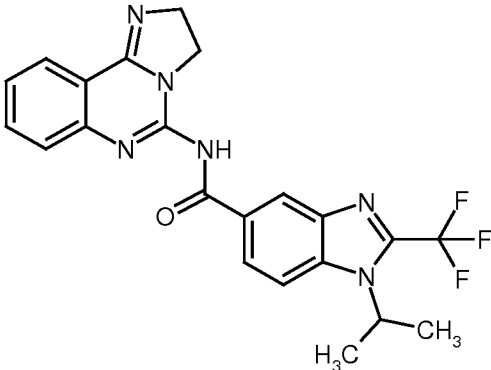
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-282		334,38	335	249 (dec.)	D
2-283		370,84	335	311 (dec.)	C
2-284		343,78	308	346 (dec.)	D
2-285		321,34	322	198 - 199	C

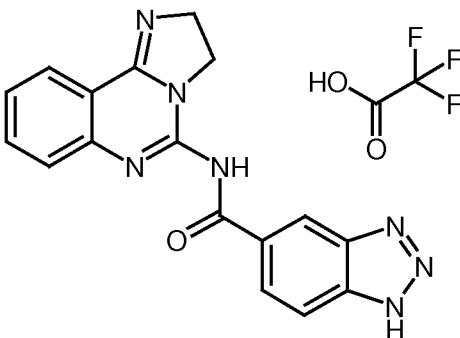
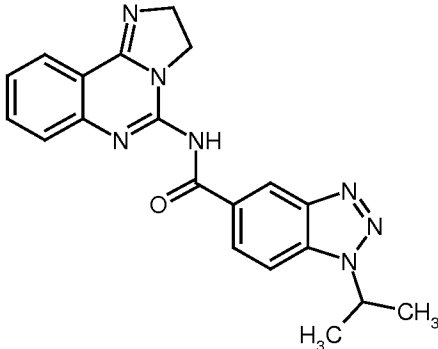
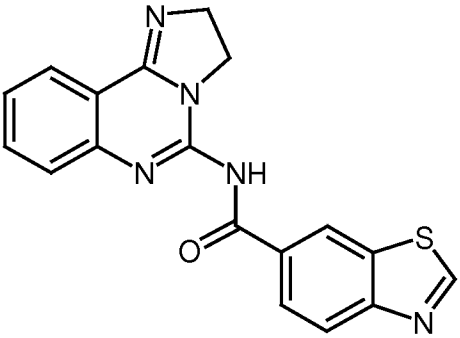
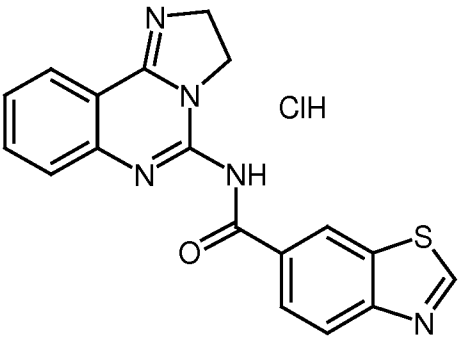
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-286		351,37	352	244 - 245	D
2-287		387,83	352	210 (dec.)	C
2-288		337,41	338	233 - 234	D
2-289		373,87	338	298 - 299	C
2-290		339,79	340	213 - 214	B

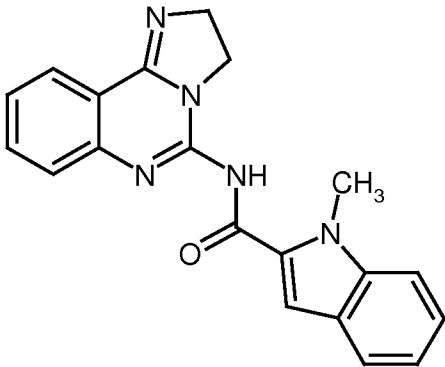
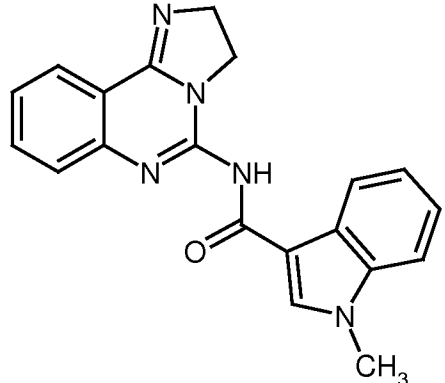
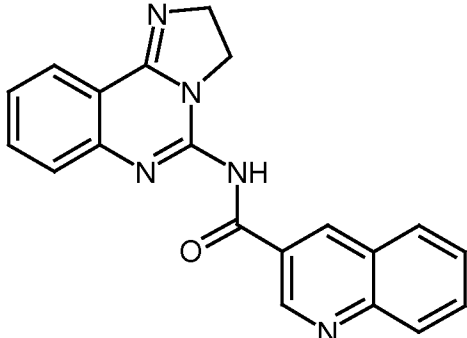
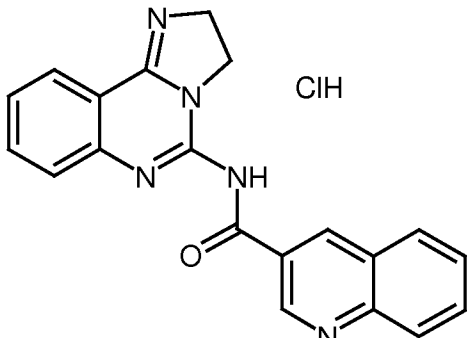
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-291		325,76	326	246 - 247	B
2-292		292,30	293	267 - 268	C
2-293		406,33	293	234 (dec.)	C
2-294		306,33	307	257 (dec.)	C
2-295		420,35	307	231 (dec.)	C

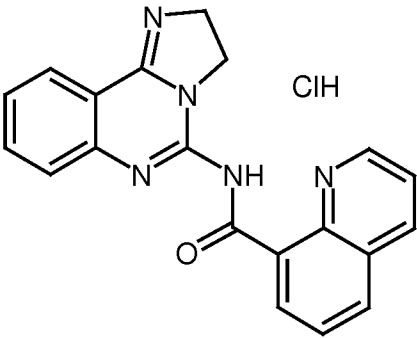
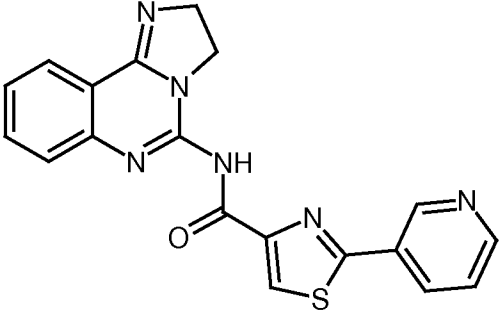
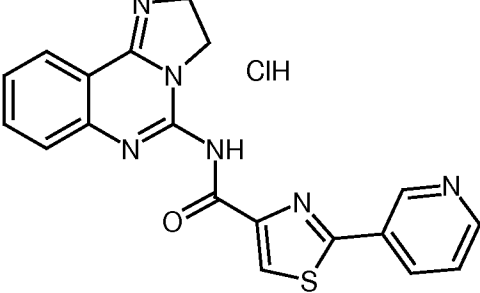
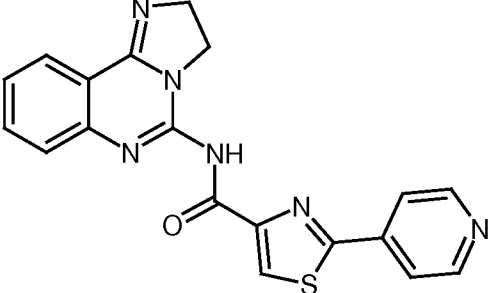
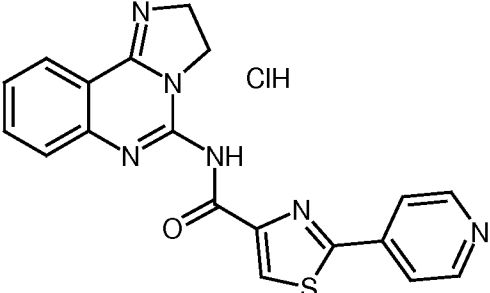
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-296		293,33	294	128 - 129	C
2-297		329,79	294	264 (dec.)	C
2-298		280,29	281	350 (dec.)	C
2-299		316,75	281	311 (dec.)	C
2-300		394,31	281	230-232	B

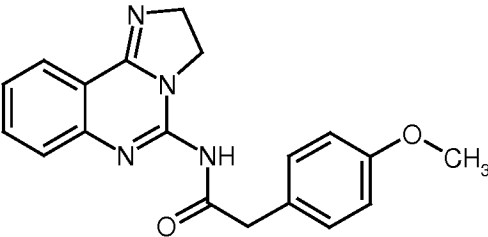
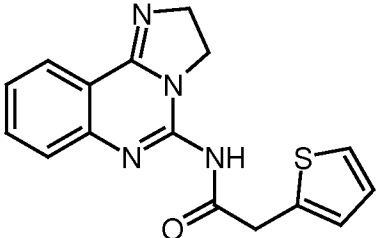
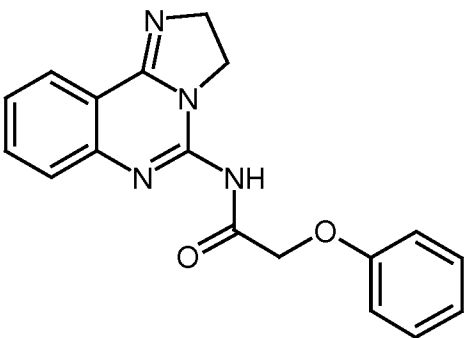
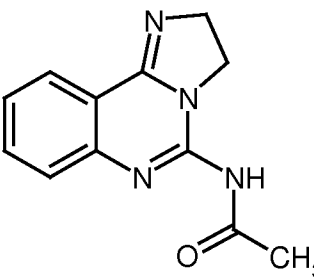
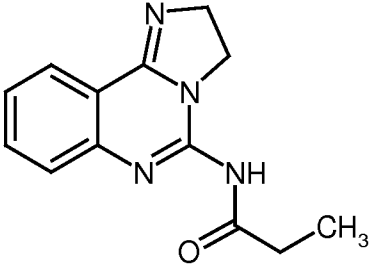
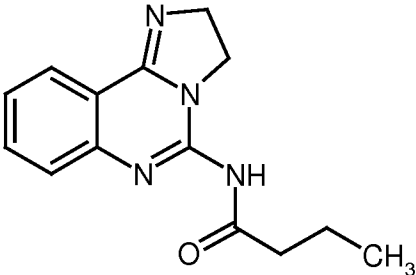
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-301		330,80	331	198 (dec.)	D
2-302		310,38	311	192 - 193	C
2-303		341,35	342	286 - 287	D
2-304		377,81	342	300 (dec.)	D
2-305		341,35	342	269 - 270	D

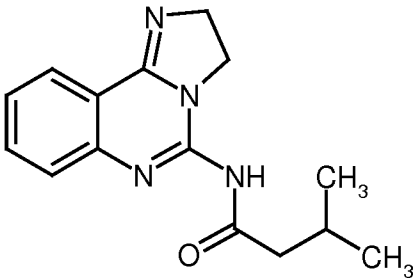
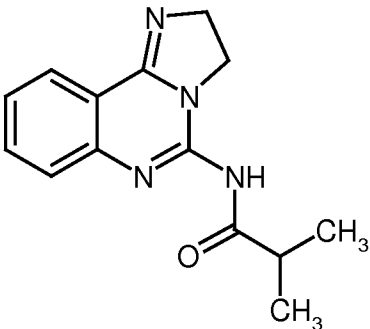
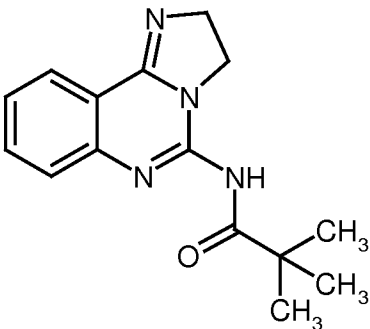
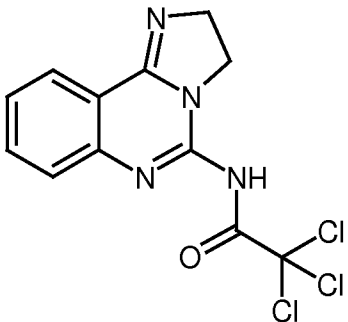
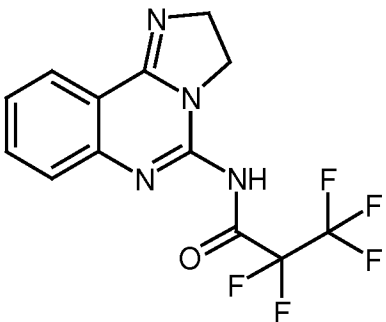
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-306	 <chem>O=[N+]([O-])c1cc(C(=O)Nc2nc3ccccc3n2)c(s1)</chem>	377,81	342	296 (dec.)	D
2-307	 <chem>O=[N+]([O-])c1cc(C(=O)Nc2nc3ccccc3n2)c(s1)</chem>	298,33	299	219 (dec.)	C
2-308	 <chem>Cc1nc2cc(C(=O)Nc3nc4ccccc4n3)ccc2[nH]1</chem>	380,84	345	344 (dec.)	B
2-309	 <chem>CC(C)N1C(C(F)(F)F)=Nc2cc(C(=O)Nc3nc4ccccc4n3)ccc21</chem>	440,43	441	250-253	D

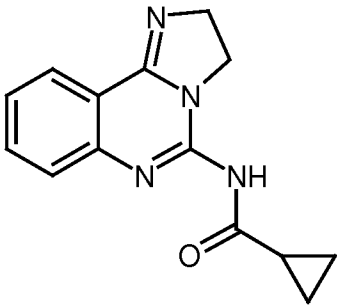
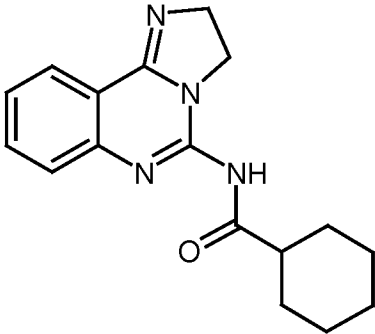
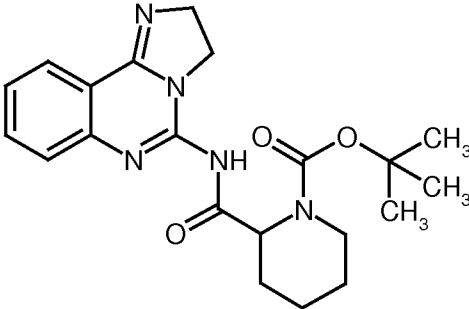
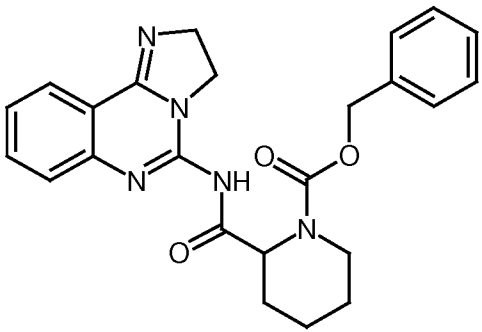
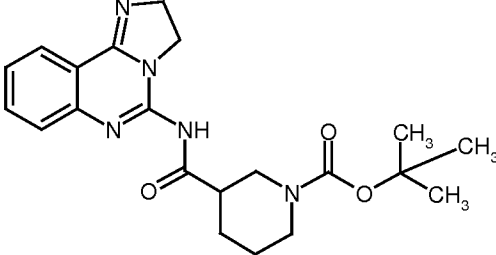
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-310		445,36	332	252 (dec.)	B
2-311		373,42	374	202-203	D
2-312		347,40	348	303-305	D
2-313		383,86	348	314 (dec.)	C

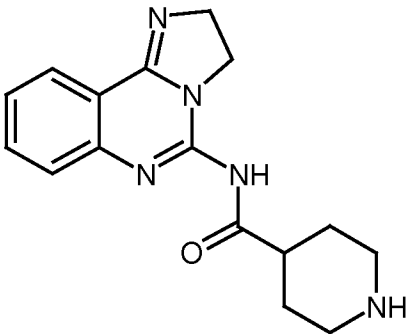
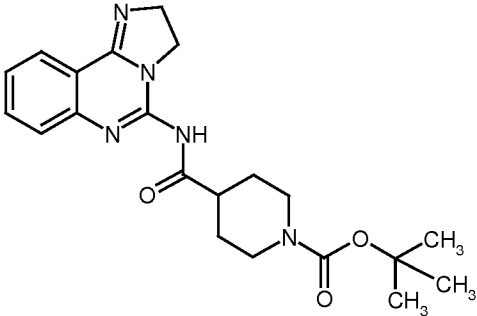
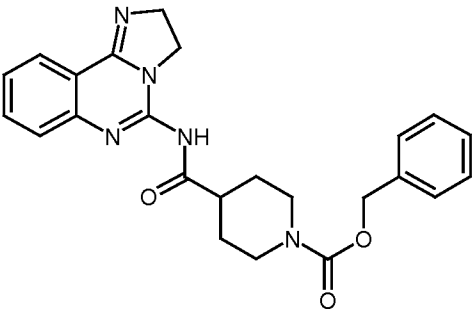
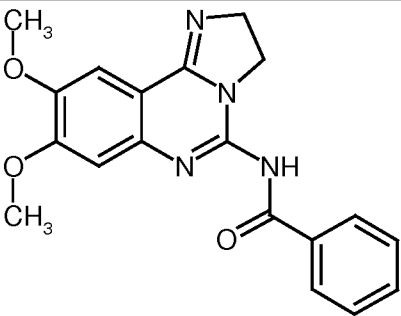
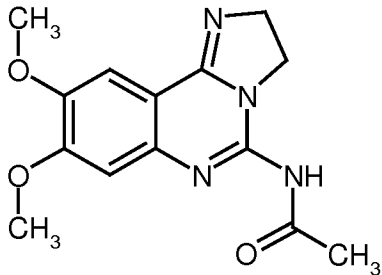
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-314		343,39	344	259 - 260	D
2-315		343,39	344	288 - 289	D
2-316		341,38	342	263 - 264	D
2-317		377,84	342	319 (dec.)	B

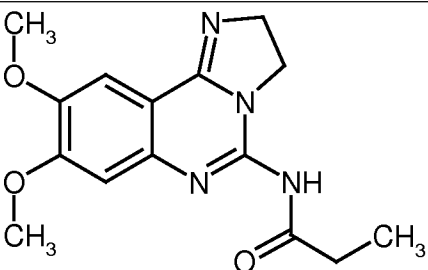
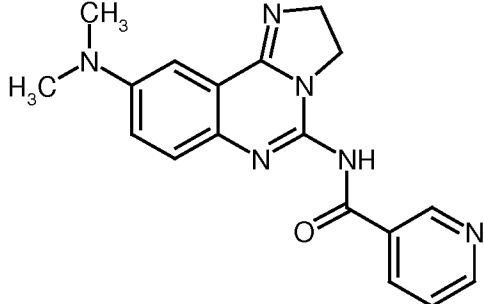
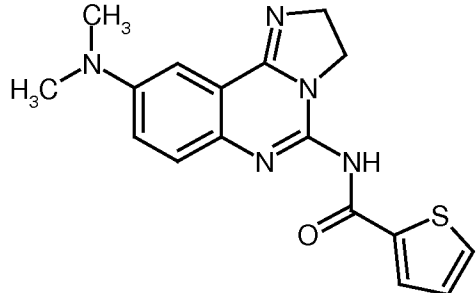
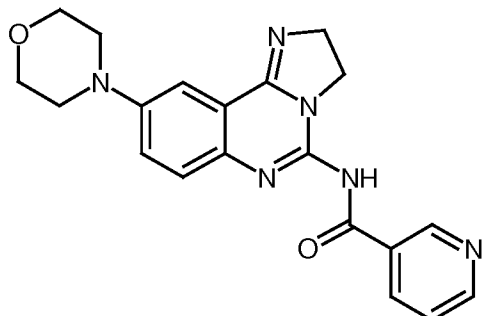
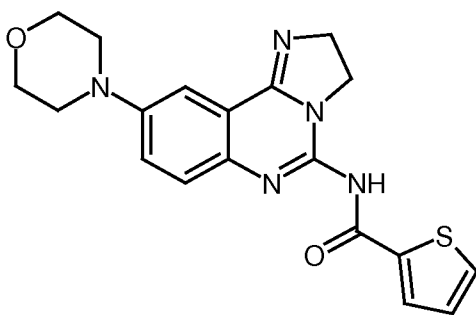
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-318	 ClH	377,84	342	316 (dec.)	D
2-319		374,43	375	260 - 261	D
2-320	 ClH	410,89	375	310 (dec.)	D
2-321		374,43	375	281 (dec.)	D
2-322	 ClH	410,89	375	335 (dec.)	D

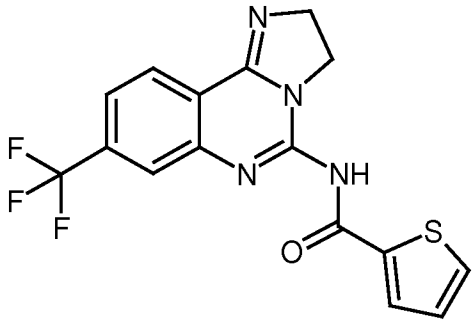
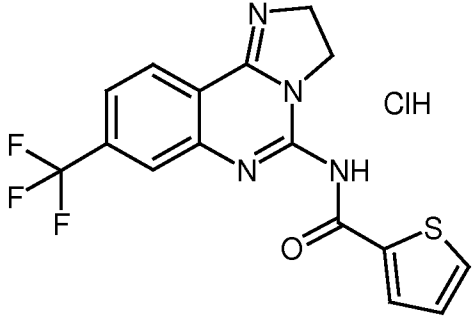
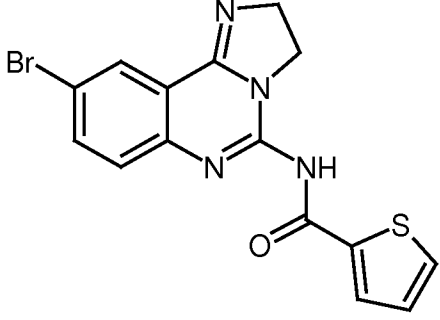
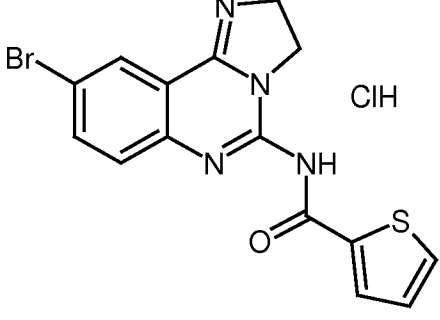
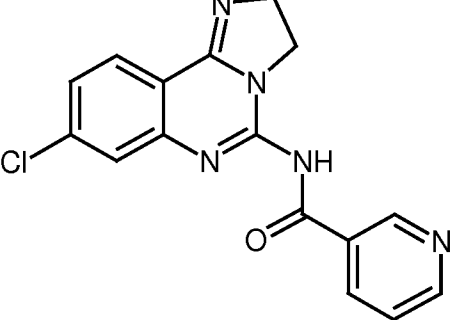
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-323		334,38	335	167 - 168	D
2-324		310,38	311	122 - 123	D
2-325		320,35	321	149 - 150	D
2-326		228,26	229	189	D
2-327		242,28	243	amorphous	D
2-328		256,31	257	121-122	D

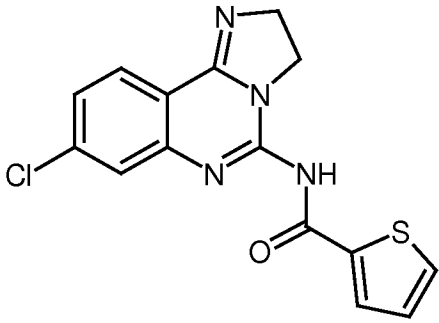
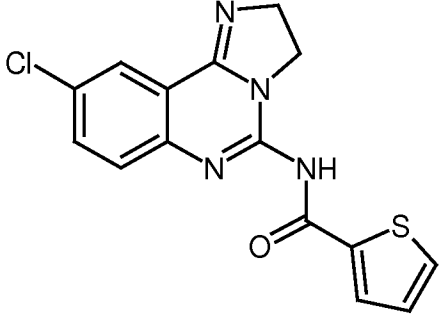
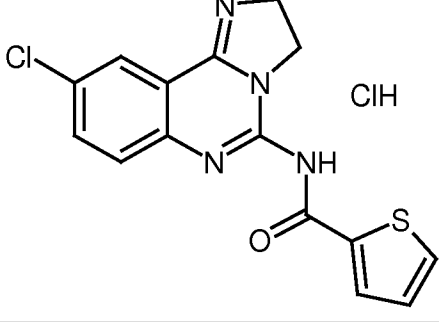
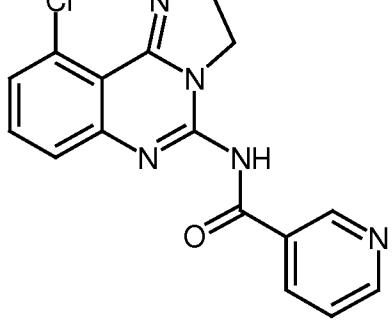
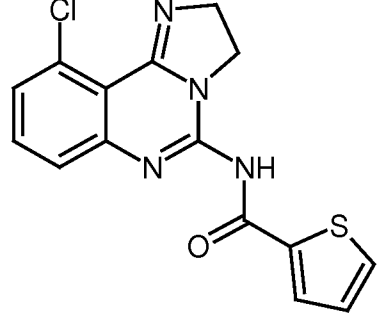
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-329		270,34	271	154 (dec.)	D
2-330		256,31	257	104-105	D
2-331		270,34	271	135-136	D
2-332		331,59	331	194 (dec.)	C
2-333		332,23	333	210-211	D

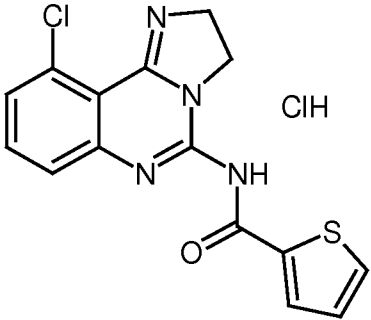
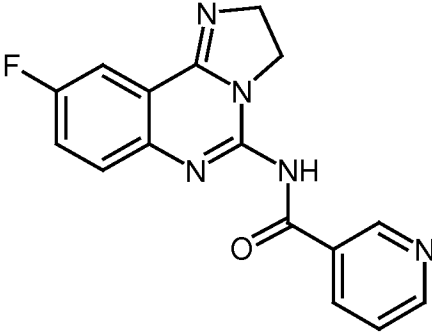
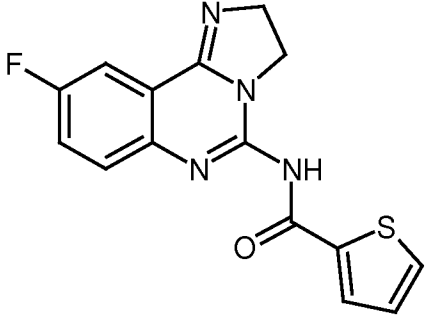
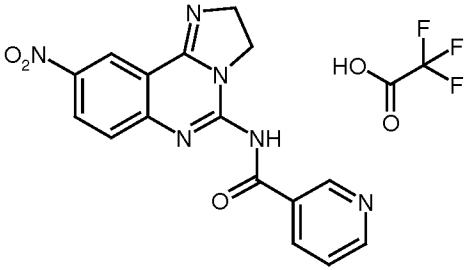
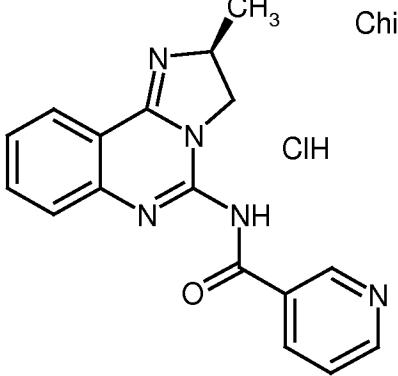
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-334		254,29	255	164 - 165	D
2-335		296,38	297	170-172	D
2-336		397,48	398	amorphous	D
2-337		431,50	432	119 - 120	D
2-338		397,48	398	147 - 148	D

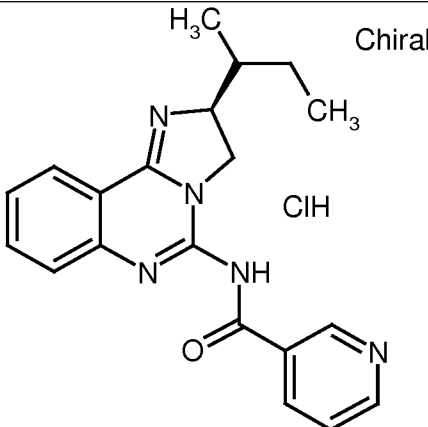
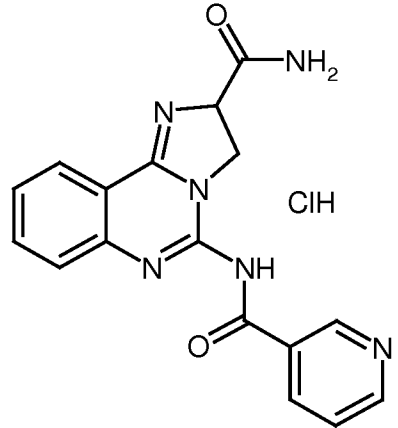
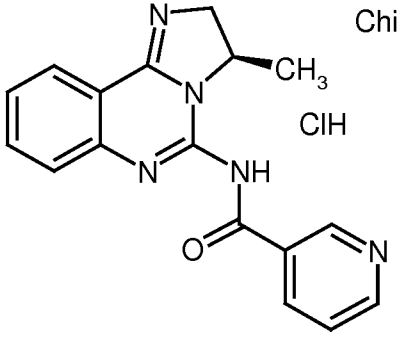
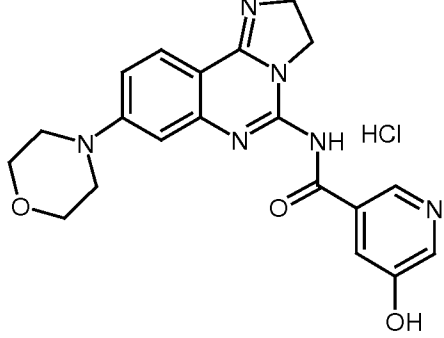
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-339		297,36	298	179 - 180	D
2-340		397,48	398	amorphous	D
2-341		431,50	432	111 - 112	D
2-342		350,38	351	amorphous	C
2-343		288,31	289	240-241	D

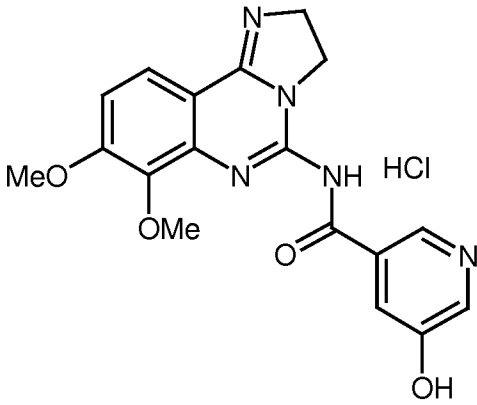
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-344		302,34	303	224-225	D
2-345		334,38	335	269	C
2-346		339,42	340	272	D
2-347		376,42	377	244	D
2-348		381,46	382	124	D

Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K- gama
2-349		364,35	365	226	B
2-350		400,81	365	292	C
2-351		375,25	376	232	D
2-352		411,71	376	275	C
2-353		325,76	326	254	B

Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-354		330,80	331	228	C
2-355		330,80	331	174	C
2-356		367,26	331	276	B
2-357		325,76	326	243	C
2-358		330,80	331	233	D

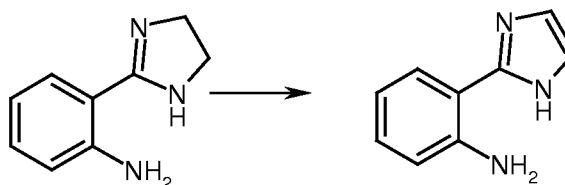
Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-359	 <chem>Clc1ccc2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccsc4)c2</chem> ClH	367,26	331	227	C
2-360	 <chem>Fc1ccc2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccncc4)c2</chem>	309,31	310	242	C
2-361	 <chem>Fc1ccc2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccsc4)c2</chem>	314,34	214	315	C
2-362	 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccncc4)c2</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>	450,34	336	224	C
2-363	 <chem>C[C@H]1CN2C(=N1)Nc3ccccc3N2C(=O)Nc4ccncc4</chem> Chiral ClH	341,80	306	204(dec.)	D

Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-364	 Chiral ClH	383,88	348	230-240	D
2-365	 ClH	370,80	335	274(dec.)	D
2-366	 Chiral ClH	341,80	306	270(dec.)	D
2-367	 HCl	428,88	398	273-274	A

Br. Pr.	Struktura	MW	MASS	mp / °C	in vitro PI3K-gama
2-368		403,83	368	240(dec.)	A

Primjer 3-1:

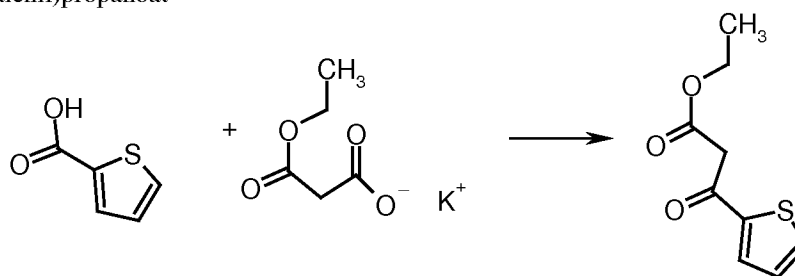
(Z)-2-Imidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol

5 (1) 2-(1*H*-Imidazol-2-il)anilin

10 Mješavina od 2-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)anilin hidrobromida (50.0 mg, 0.207 mmol) i mangan dioksida (170 mg, 1.96 mmol) u *N,N'*-dimetilpropilenureu (2.0 mL) je zagrijana kod 150°C (temp. kupelji). Poslije 1 sata, reakcijska mješavina je ohlađena do sobne temperature, lijevana u otopinu od hidroksilamin hidroklorida (0.5 g) u vodu (50 mL), i rezultirajuća mješavina je izlučena sa etil acetatom. Razdvojena organska naslaga je opran sa rasolom, osušen preko magnezij sulfatom, filtriran, koncentriran po reduciranim tlakom. Sirovi ostatak je trituiran sa izopropileterom, i talog je otklonjen pomoću filtracije. Filtrat je koncentriran pod reduciranim tlakom, i ostatak je

15 očišćen pomoću pripremljene tanke naslage kromatografije (silika-gel, etil acetat kao eluent) da daje 2-(1*H*-imidazol-2-il)anilin (20 mg, 61% proizvod).

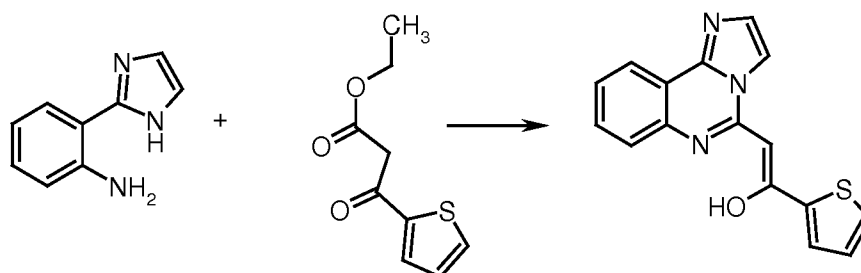
(2) Etil 3-okso-3-(2-tienil)propanoat



20 U suspenziju od 2-tiofenekarboksilične kiseline (6.48 g, 50.57 mmol) u tetrahidrofuranu (100 ml) kod 5°C je dodano 1,1'-karbonildimidazol (8.61 g, 53.09 mmol) pomoću udjela. Mješavini je dopušteno da se zagrije do sobne temperature, i mješanje je nastavljeno za 1 sat. Reakcijska mješavina je dodana u suspenziju mješavine od magnezij klorida (4.86 g, 51.07 mmol) i kalija 3-etoksi-3-oksopropanoat (12.91 g, 75.85 mmol) u tetrahidrofuranu (50 ml). Poslije mješanja kod 50°C 2 sata i kod sobne temperature cijelu noć, reakcijska mješavina je lijevana u vodu, i zatim izlučena

25 sa etil acetatom. Izlučina je oprana sa rasolom, osušena preko magnezij sulfatom, filtrirana, i koncentrirana pod reduciranim tlakom. Ostatak je očišćen sa kolonom kromatografije na silika-gelu (etil acetat/ heksan, 15/85) da daje etil 3-okso-3-(2-tienil)propanoat (7.83 g, 78% proizvod) kao žuto ulje.

(3) (Z)-2-Imidazo[1,2-c]kuinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol



Mješavina od 2-(1*H*-imidazol-2-il)anilin (60.0 mg, 0.38 mmol), etil3-okso-3-(2-tienil)propanoat (74.7 mg, 0.38 mmol) i p-tolenesulfonična kiselina monohidrat (36.1 mg, 0.19 mmol) u toluenu (30 ml) je zagrijana kod otjecanja 2 sata. Poslije hlađenja do sobne temperature, reakcijska mješavina je lijevana u vodenu zasićenu NaHCO₃ otopinu, i rezultirajuća mješavina je izlučena sa etil acetatom. Izlučina je oprana sa rasolom, osušena preko magnezij sulfatom, filtrirana, i koncentrirana pod reduciranim tlakom. Ostatak je očišćen sa kolonom kromato grafije na silika-gelu (etil acetat/ heksan, 2/3 - 1/1) da daje (Z)-2-imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol (37.0 mg, 33% proizvod) kao žuti prašak.

Talište: 128°C

Masa spektrometrije: 294

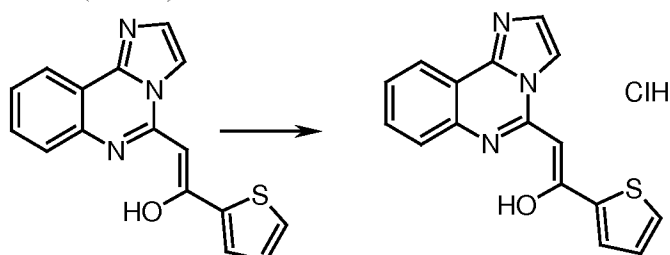
In vitro PI3K-β inhibitora aktivnosti:

In vitro PI3K-γ inhibitora aktivnosti: D

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd, *J* = 3.8, 4.9 Hz), 7.34 - 7.41 (2H, m), 7.53 - 7.60 (3H, m), 7.64 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 7.73 (1H, dd, *J* = 1.1, 3.8 Hz), 8.34 (1H, dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz), 14.70 (1H, bs).

Primjer 3-2

(Z)-2-Imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol hidroklorid



U otopinu od (Z)-2-imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol (0.06 g, 0.07 mmol) u kloroformu (1.0 ml) je dodano 4*N* otopina od HCl u 1,4-dioksanu (0.5 ml). Mješavina je razrijeđena sa etil eterom, i rezultirajući talog je sakupljen pomoću filtracije, opran sa etil eterom, i osušen pod reduciranim tlakom da daje (Z)-2-imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol hidroklorid (0.07 g, kvantitativan) kao žutu krutinu.

Talište: 263°C (raspadanje)

Masa spektrometrije: 294

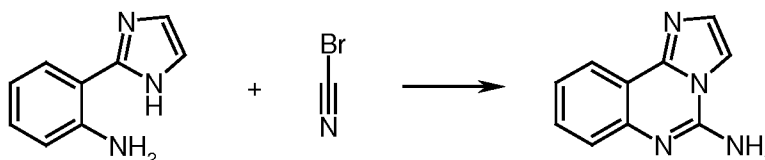
In vitro PI3K-β inhibitora aktivnosti:

In vitro PI3K-γ inhibitora aktivnosti: D

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.79 (1H, s), 7.28 (1H, dd, *J* = 3.8, 4.9 Hz), 7.45 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 7.66 - 7.77 (2H, m), 7.82 (1H, d, 1.7), 7.91 (1H, dd, *J* = 1.1, 5.0 Hz), 8.17 (1H, dd, *J* = 1.1, 3.8 Hz), 8.30 (1H, dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 14.36 (1H, br).

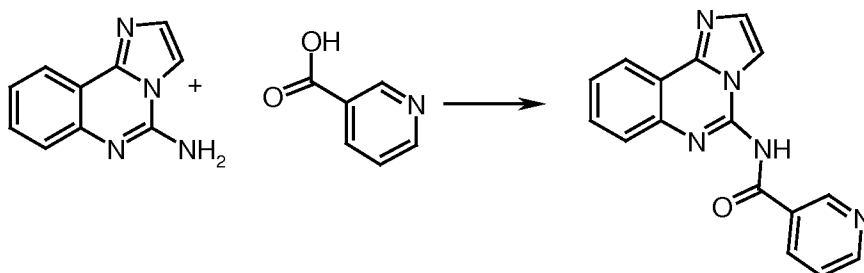
Primjer 4-1:

N-Imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-ilnikotinamid

(1) Imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-amin

U otopinu od 2-(1*H*-imidazol-2-il)anilin (0.06 g, 0.38 mmol) u metanolu (3 ml) je dodano cianogen bromid (0.05 g, 0.45 mmol). Rezultirajuća mješavina je promiješana na sobnoj temperaturi cijelu noć. Reakcijska mješavina je lijevana u vodu, i rezultirajući talog je sakupljen pomoću filtracije, opran sa acetonom, i osušen pod reduciranim tlakom da daje imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-amin hidrobromid (0.06 g, 61% proizvod) kao bijelu krutinu.

(2) *N*-Imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-ilnikotinamid



U mješavinu od imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-amin hidrobromid (93 mg, 0.35 mmol) i nikotinične kiseline (124 mg, 1.01 mmol) i DMF (2.5 ml) kod sobne temperature je dodano benzotriazol-1-il-oksi-tris-pirolidino-fosfonium heksafluorofosfat (525 mg, 1.01 mmol) praćen sa *N,N*-diizopropiletil amin (0.264 ml, 1.51 mmol), i mješavina je promiješana kod 80°C 6 sati. Poslije hlađenja do sobne temperature, reakcijska mješavina je lijevana u vodenu zasićenu NaHCO₃ otopinu. Rezultirajući talog je sakupljen pomoću filtracije, opran sa acetonom, i osušen pod reduciranim tlakom da daje *N*-imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-ilnikotinamid (40 mg, 39% proizvod) kao bijelu krutinu.

Talište: 223-224 °C (raspadanje)

Masa spektrometrije: 290

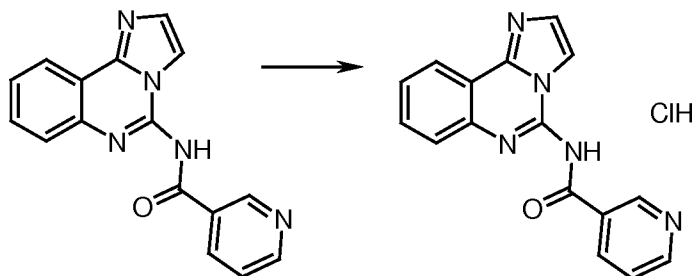
In vitro PI3K-β inhibitora aktivnosti:

In vitro PI3K-γ inhibitora aktivnosti: C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.53 - 7.62 (3 H, m), 7.70 (1H, t, *J* = 7.34 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 8.10 Hz), 8.30 (1H, d, *J* = 7.91 Hz), 8.44 (1H, s), 8.63 (1H, d, *J* = 7.72 Hz), 8.81 (1H, dd, *J* = 1.5, 4.7 Hz), 9.49 (1H, s), 13.49 (1H, br).

Primjer 4-2

N-Imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-ilnikotinamid hidroklorid



U otopinu *N*-imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-ilnikotinamid (40 mg, 0.14 mmol) u metanolu (20 ml) je dodana 4*N* otopina HCl u 1,4-dioksanu (0.5 ml). Mješavina je koncentrirana pod reduciranim tlakom. Rezultirajuća krutina je sakupljena pomoću filtracije, oprana sa tetrahidrofuranom i osušena pod reduciranim tlakom da daje *N*-imidazo[1,2-*c*]kuinazolin-5-ilnikotinamid hidroklorid (40 mg, 89% proizvod) kao bijelu krutinu.

Talište: 228 °C (raspadanje)

Masa spektrometrije: 290

In vitro PI3K-β inhibitora aktivnosti:

In vitro PI3K-γ inhibitora aktivnosti: C

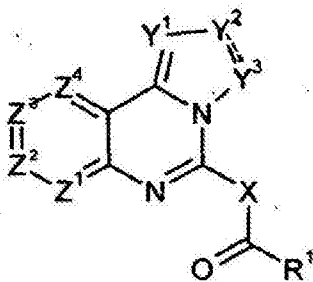
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60 (2H, br), 7.65 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 7.3, 8.1 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, dd, *J* = 5.5, 7.9 Hz), 8.54 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, dd, *J* = 1.3, 5.3 Hz), 9.07 (1H, d, *J* = 7.53 Hz), 9.67 (1H, s).

Reference

- [1] Wymann MP, Sozzani S, Altruda F, Mantovani A, Hirsch E: Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000; 6: 260-264.
- 5 [2] Stein RC, Waterfield MD: PI3-kinase inhibition: a target for drug razvoj? *Mol. Med. Today*. 2000; 6: 347-357.
- [3] Sean A. Weaver, Stephen G. Ward: Phospho inositide 3-kinases in the gut: a link između inflammation and rak? *Trends in Molecular Medicine* 2001;7:455-462.
- [4] Vanhaesebroeck B, Leevers SJ, Panayotou G., Waterfield MD: Phospho inositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. *Trends Biochem. Sci.* 1997; 22: 267-272.
- 10 [5] Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC: Phosphoinositide kinases. *Annu. Rev. Biochem.* 1998; 67: 481-507.
- [6] Wymann MP, Pirola L: Structure and function of phosphoinositide 3-kinases. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1436: 127-150.
- [7] Sotsios Y, Ward SG: Phosphoinositide 3-kinase: a key biokemijska signal for stanica migration in response to chemokines. *Immunol. Rev.* 2000; 177: 217-235.
- 15 [8] Toker A, Cantley LC: Signalling through the lipid products of phospho ino sitide-3-OH kinase. *Nature* 1997; 387: 673-676.
- [9] Stephens LR, Jackson TR, Hawkins PT: Agonist-stimulated synthesis of phosphatidilinositol(3,4,5)-trisphosphate: a new intrastanicaular signalling system? *Biochim. Biophys. Acta.* 1993; 1179: 27-75.
- [10] Stephens LR, Eguinoa A, Erdjumentbromage H, Lui M, Cooke F, Coadwell J, Smrcka AS, Thelen M, Cadwallader K, Tempst P, Hawkins PT: The G beta gamma sensitivity of a PI3K is dependent upon a tightly pridruženih adaptor, p101. *Stanica* 1997; 89: 105-114.
- 20 [11] Stoyanov B, Volinia S, Hanck T, Rubio I, Loubtchenkov M, Malek D, Stoyanova S, Van-Haesebroeck B, Dhand R, Nurnberg B, Gierschik P, Seedorf K, Hsuan JJ, Waterfield MD, Wetzker R: Cloning and characterization of a G protein-activated humani phosphoinositide-3 kinase. *Science* 1995; 269: 690-693.
- 25 [12] Krugmann S, Hawkins PT, Pryer N, Braselmann S: Characterizing the interactions između the two subunits of the p101/p110gamma phos phoinositide 3-kinase and their role in the activation of this enzyme by G beta gamma subunits. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 17152-17158.
- [13] Sasaki T, Suzuki A, Sasaki J, Penninger JM: Phosphoinositide 3-kinases in immunity: lessons from knockout miševi. *J. Biochem.* 2002; 131: 495-501.
- 30 [14] Sasaki T, Irie-Sasaki J, Jones RG, Oliveira-dos-Santos AJ, Stanford WL, Bolon B, Wakeham A, Itie A, Bouchard D, Kozieradzki I, Joza N, Mak TW, Ohashi PS, Suzuki A, Penninger JM: Function of PI3K γ in thymocyte razvoj, T stanica activation, and neutrophil migration. *Science* 2000; 287: 1040-1046.
- [15] Li Z, Jiang H, Xie W, Zhang Z, Smrcka AV, Wu D: Roles of PLC-beta2 and -beta3 and PI3K γ in chemoattractant-mediated signal transduction. *Science* 2000; 287: 1046-1049.
- 35 [16] Hirsch E, Katanaev VL, Garlanda C, Azzolino O, Pirola L, Silengo L, Sozzani S, Mantovani A, Altruda F, Wymann MP: Central role for G protein-coupled phosphoinositide 3-kinase γ in inflammation. *Science* 2000; 287: 1049-1053.
- [17] Michael A. Crackower, Gravin Y. Oudit, Ivona Kozieradzki, Renu Sarao et al: Regulation of miokardialni kontrakcijski and stanica size by distinct PI3K-PTEN signaling pathways. *Stanica.* 2002; 110: 737-749.
- 40 [18] Emilio Hirsch, Ornella Bosco et al: Resistance to thromboembolism in PI3K γ -deficient miševi. *The FASEB Journal.* 2001; 15: 2019-2021.
- [19] Ui M, Okada T, Hazeki K, Hazeki O: Wortmannin as a unique probe for an intrastanicaular signalling protein, phosphoinositide 3-kinase. *Trends Biochem. Sci.* 1995; 20: 303-307.
- 45 [20] Vlahos CJ, Matter WF, Hui KY, Brown RF: A specific inhibitor of phosphatidilinositol 3-kinase, 2-(4-morfolino)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-one (LY294002). *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 5241-5248.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njegov tautomerni ili stereoizomerni oblik, ili njegova sol



naznačen time, da

X predstavlja NH ;

Y¹ predstavlja N ;

Y² i Y³ predstavljaju CR³R⁴ ;

kemijska veza između Y²—Y³ predstavlja jednostruku vezu;

Z³ i Z⁴ predstavlja CH;

Z¹ i Z² neovisno predstavlja CH ili CR²;

R¹ predstavlja: jedan od sljedećih heterocikličkih prstenova odabranih iz skupine koju čine: pirazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino(C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkil ili C₁₋₆alkoksi;

ili s 1 ili 2 C₁₋₆alkil-supstituenta supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituiran s mono-, di- or tri-halogen;

furil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen, tienil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen (ali ne s kloro), karboksi, amino, N(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino(C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi;

ili s 1 C₁₋₆alkil-supstituentom supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 2 ili 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

tiazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino(C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkan-sulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 1 ili 2 C₁₋₆alkil supstituenta supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 piridil-supstituenta;

ili s 3 N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino-supstituenta;

izotiazolil opcijski supstituiran with 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi-C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino(C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

piridazinil supstituiran with 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

R² predstavlja halogen, hidroksi, nitro, cijano, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, (C₂₋₆)alkenil, C₁₋₆alkoksikarbonil, aminokarbonil, furil, piperidino, morfolino, fenil, pirolidinil opcijski supstituiran s N-(C₁₋₆acil)amino, ili N-(C₁₋₆alkil)karbonilamino, piperidino opcijski supstituiran s hidroksi, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆alkilom, fenil C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksikarbonil, ili aminokarbonil;

C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s amino, cijano, C₁₋₆alkoksikarbonil, morfolino, ili mono-, di- ili tri-halogen, ili C₁₋₆alkoksi opcijski supstituiran s hidroksi, cijano, karboksi, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆acil, C₁₋₆alkoksikarbonil, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)aminokarbonil, aminokarbonil, amino-C₁₋₆alkilkarbonil, N-(halobenil)aminokarbonil, hidroksi C₁₋₆alkoksi, C₃₋₆cikloalkil, morfolino, morfolinokarbonil, pirolidinil, pirolil, piperidino, ftalimidil, ili piperazinil opcijski supstituiran s benzilom;

R³ predstavlja vodik;

R⁴ predstavlja vodik;

R⁵ predstavlja vodik; i

R⁶ predstavlja vodik.

2. Taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njegov tautomerni ili stereoizomerni oblik ili njegova sol, prema zahtjevu 1, **naznačen time** da

X predstavlja NH;

Y¹ predstavlja N;

Y² i Y³ predstavljaju CR³R⁴;

kemijska veza između Y²-----Y³ predstavlja jednostruku vezu;

Z³ i Z⁴ predstavljaju CH;

Z¹ i Z² neovisno predstavljaju CH ili CR²;

R¹ predstavlja: pirazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil) amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkan sulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi;

ili s 1 ili 2 C₁₋₆alkil-supstituenta supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

furil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)amino metilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen, tienil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen (ali ne s kloro), karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil) amino (C₂₋₆alkenil) amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonil amino, N(N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi;

ili s 1 C₁₋₆alkil-substituentom supstituiranim s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 2 ili 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

tiazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkan-sulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 1 ili 2 C₁₋₆alkil-supstituenta supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 piridil-supstituenta;

ili s 3 N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino-supstituenta;

izoksazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi;

ili s 1 ili 2 C₁₋₆alkil-supstituenta supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

imidazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

1,2,3-tiadiazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

1,2,4-tiadiazolil, 1,2,5-tiadiazolil, ili 1,3,4-tiadiazolil, opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta pirimidinil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

piridazinil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil) amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonil amino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)amino metilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran by piridil, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

R² predstavlja fluoro, kloro, bromo, hidroksi, nitro, vinil, cijano, amino, aminoacetoksi, N(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksiC₁₋₆alkil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, 2-furil, piperidino, morfolino, fenil, pirolodinil opcijski supstituiran s acetamido, piperidino opcijski supstituiran s hidroksi, piperazinil opcijski supstituiran s metilom, benzil, C₁₋₆alkoksikarbonil ili aminokarbonil, C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s cijano, tri-fluoro, karboksi, metoksikarbonil, aminokarbonil, tert-botoksikarbonil, tetrahidropiranil ili morfolino, ili

C₁₋₆alkoksi opcijski supstituiran s hidroksi, cijano, metoksi, metoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, karboksi, aminoacetil, dimetil-amino, aminokarbonil, metilaminokarbonil, dimetil-amino, izopropilaminokarbonil, fluorobenzilaminokarbonil, ciklopropil, pirolidinil, piperidino, tetrahidropiranil, morfolino, morfolinokarbonil, tetrazolil, 2-okso-1,3-oksazolidin-4-il, ftalimid-N-il ili hidroksi C₁₋₆alkilenoksi;

R³ predstavlja vodik;

R⁴ predstavlja vodik;

R⁵ predstavlja vodik; i

R⁶ predstavlja vodik;

3. Taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njegov tautomerni ili stereoizomerni oblik ili njegova sol, prema zahtjevu 1, **naznačen time** da

X predstavlja NH;

Y¹ predstavlja N;

Y^2 i Y^3 predstavljaju CR^3R^4 ;

kemijska veza između Y^2 ----- Y^3 predstavlja jednostruku vezu;

Z^3 i Z^4 predstavljaju CH;

Z^1 i Z^2 neovisno predstavljaju CH ili CR^2 ;

R^1 predstavlja: tiazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(formil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino (C_{2-6} alkenil)amino, N-(C_{1-6} alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C_{1-6} alkil)aminometilen]amino, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkan-sulfonil, sulfamoil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, fenil- C_{1-6} alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C_{1-6} alkilom ili C_{1-6} alkoksi i C_{1-6} alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 1 ili 2 C_{1-6} alkil-supstituenta supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C_{1-6} alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 piridil-supstituenta;

ili s 3 N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino-supstituenta;

izoksazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino (C_{2-6} alkenil)amino, N-(C_{1-6} alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C_{1-6} alkil)aminometilen]amino, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkansulfonil, sulfamoil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil- C_{1-6} alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C_{1-6} alkilom ili C_{1-6} alkoksi;

ili s 1 ili 2 C_{1-6} alkil-supstituenta supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C_{1-6} alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

imidazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino (C_{2-6} alkenil)amino, N-(C_{1-6} alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C_{1-6} alkil)aminometilen]amino, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkansulfonil, sulfamoil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil- C_{1-6} alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C_{1-6} alkilom ili C_{1-6} alkoksi i C_{1-6} alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

pirimidinil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino(C_{2-6} alkenil)amino, N-(C_{1-6} alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C_{1-6} alkil)aminometilen]amino, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkansulfonil, sulfamoil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil- C_{1-6} alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C_{1-6} alkilom ili C_{1-6} alkoksi i C_{1-6} alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

piridazinil supstituiran with 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(C_{1-6} alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino (C_{2-6} alkenil)amino, N-(C_{1-6} alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C_{1-6} alkil)aminometilen]amino, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkansulfonil, sulfamoil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil- C_{1-6} alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C_{1-6} alkilom ili C_{1-6} alkoksi i C_{1-6} alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

R^2 predstavlja fluoro, kloro, bromo, morfolino, fenil, piperazinil, metil-piperazinil, metil, tri-fluorometil, C_{1-6} alkoksi opcijski supstituiran s hidroksi, cijano, karboksi, dimetilaminokarbonil, tetra-hidropiranil, morfolino, morfolinokarbonil, tetrazolil ili ftalimid-N-il;

R^3 predstavlja vodik;

R^4 predstavlja vodik;

R^5 predstavlja vodik; i

R^6 predstavlja vodik;

4. Taljeni azolpirimidin derivat formule (I), njegov tautomerni ili stereoisomerni oblik ili njegova sol, prema zahtjevu 1, **naznačen time** da

X predstavlja NH;

Y^1 predstavlja N;

Y^2 i Y^3 predstavljaju CR^3R^4 ;

kemijska veza između Y^2 ----- Y^3 predstavlja jednostruku vezu;

Z^3 i Z^4 predstavljaju CH;

Z^1 i Z^2 neovisno predstavljaju CR^2 ;

R^1 predstavlja: tiazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C_{1-6} alkil)amino, N-(hidroksi C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino, N-(C_{1-6} acil)amino, N-(formil)-N-(C_{1-6} alkil)amino, N,N-di(C_{1-6} alkil)amino (C_{2-6} alkenil)amino, N-(C_{1-6} alkan)sulfonilamino,

N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkan-sulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 1 ili 2 C₁₋₆alkil-supstituenta supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 piridil-supstituenta;

ili s 3 N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino-supstituenta;

izoksazolil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi;

ili s 1 ili 2 C₁₋₆alkil-supstituenta supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

ili s 3 C₁₋₆alkil-supstituenta opcijski supstituirana s mono-, di- ili tri-halogen;

pirimidinil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

piridazinil supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine hidroksi, halogen, nitro, cijano, karboksi, amino, N-(C₁₋₆alkil)amino, N-(hidroksi C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino, N-(C₁₋₆acil)amino, N-(C₁₋₆alkoksikarbonil)amino, N-(formil)-N-(C₁₋₆alkil)amino, N,N-di(C₁₋₆alkil)amino (C₂₋₆alkenil)amino, N-(C₁₋₆alkan)sulfonilamino, N[N,N-di(C₁₋₆alkil)aminometilen]amino, C₁₋₆alkiltio, C₁₋₆alkansulfonil, sulfamoil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksikarbonil, pirolil, imidazolil, pirazolil, pirolidinil, piridil, fenil-C₁₋₆alkoksikarbonil, tiazolil opcijski supstituiran s piridilom, piperazinil opcijski supstituiran s C₁₋₆ alkilom ili C₁₋₆alkoksi i C₁₋₆alkil opcijski supstituiran s mono-, di- ili tri-halogen;

R² predstavlja fluoro, kloro, bromo, morfolino, fenil, piperazinil, metil-piperazinil, metil, tri-fluorometil, C₁₋₆alkoksi opcijski supstituiran s hidroksi, cijano, karboksi, dimetilaminokarbonil, tetra-hidropirani, morfolino, morfolinokarbonil, tetrazolil ili ftalimid-N-il;

R³ predstavlja vodik;

R⁴ predstavlja vodik;

R⁵ predstavlja vodik; i

R⁶ predstavlja vodik.

5. Lijek, **naznačen time**, da sadrži taljeni azolpirimidin derivat, njegov tautomerni ili stereoizomerni oblik, ili njegovu fiziološki prihvatljivu sol prema zahtjevu 1, kao aktivni sastojak.

6. Lijek prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da nadalje sadrži jedno ili više farmaceutski prihvatljivih pomoćnih sredstava.

7. Lijek prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da taljeni azolpirimidin derivat, njegov tautomerni ili stereoizomerni oblik, ili njegova fiziološki prihvatljiva sol je PI3K-inhibitor.

8. Lijek prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da taljeni azolpirimidin derivat, njegov tautomerni ili stereoizomerni oblik, ili njegova fiziološki prihvatljiva sol je PI3K-γ-inhibitor.

9. Lijek prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da je za profilaksu i/ili liječenje upalnih ili imunoregulacijskih poremećaja.

10. Lijek prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da je za profilaksu i/ili liječenje astme, rinitisa, alergijskih bolesti, autoimunih patoloških stanja, reumatoidnog artritisa, Graveove bolesti i ateroskleroze.

11. Lijek prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da je za profilaksu i/ili liječenje neurodegenerativnih poremećaja, Alzheimerove bolesti ili fokalne ishemije.

12. Lijek prema zahtjevu 5, **naznačen time**, da je za profilaksu i/ili liječenje dijabetesa, raka, miokardijskih kontrakcijskih poremećaja, srčanog zastoja, ishemije, plućne hipertenzije, zastoja bubrega ili kardijske hipertrofije.

13. Uporaba taljenog azolpirimidin derivata, njegovog tautomernog ili stereoizomernog oblika, ili njegove fiziološki prihvatljive soli prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za liječenje i/ili prevenciju upalnih poremećaja ili bolesti.

14. Uporaba taljenog azolpirimidin derivata, njegovog tautomernog ili stereoizomernog oblika, ili njegove fiziološki prihvatljive soli prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za liječenje i/ili prevenciju astme, rinitisa, alergijskih bolesti, autoimunih patoloških stanja.

15. Uporaba taljenog azolpirimidin derivata, njegovog tautomernog ili stereoizomernog oblika, ili njegove fiziološki prihvatljive soli prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za liječenje i/ili prevenciju

dijabetesa, raka, miokardijskih kontrakcijskih poremećaja, srčanog zastoja, ishemije, plućne hipertenzije, zastoja bubrega i kardijske hipertrofije.

- 5 16. Uporaba taljenog azolpirimidin derivata, njegovog tautomernog ili stereoizomernog oblika, ili njegove fiziološki prihvatljive soli prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za liječenje i/ili prevenciju poremećaja ili bolesti povezane s djelovanjem PI3K.
17. Uporaba taljenog azolpirimidin derivata, njegovog tautomernog ili stereoizomernog oblika, ili njegove fiziološki prihvatljive soli prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za liječenje i/ili prevenciju poremećaja ili bolesti povezane s djelovanjem PI3K- γ .