



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115296** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00

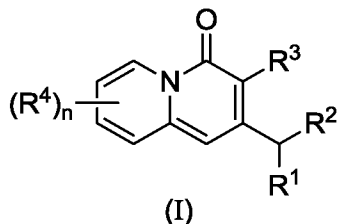
МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 01013	(72) Винахідник(и): Шукла Маноджкумар Рампрасад (IN), Джана Нірмал Кумар (IN), Махангаре Сачхін Джайсінг (IN), Відхате Прашант Попатрао (IN), Лагад Діпак Райчханд (IN), Тараге Ананд Джаганнатх (IN), Кулкарні Санджеев Анант (IN), Палле Венката П. (IN), Камбодж Раджендер Кумар (IN)
(22) Дата подання заявки: 01.07.2015	(73) Власник(и): ЛЮПІН ЛІМІТЕД, Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express Highway, Santacruz (East), Mumbai 400055, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2017	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2182/MUM/2014	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2011/015212 A1 (LI YUN-LONG [US] ET AL.), 20.01.2011 PAOLA CIAPETTI AND BRUNO GIETHLEN ED - CAMILLE GEORGES WERMUTH, Chapter 15 - Molecular Variations Based on Isosteric Replacements, THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (THIRD EDITION), ELSEVIER, NL, PAGE(S) 290-342, 01.01.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.07.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: IN	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.03.2017, Бюл.№ 6	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2017, Бюл.№ 19	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/IB2015/054958, 01.07.2015	

(54) ХІНОЛІЗИНОВІ ПОХІДНІ ЯК ІНГІБІТОРИ РІЗК**(57) Реферат:**

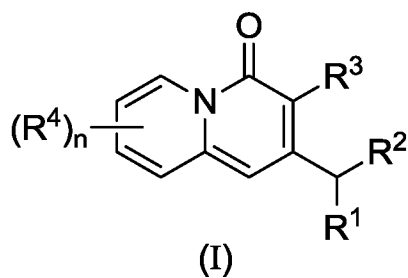
Розкриті сполуки формули (I), їхні таутомерні форми, стереоізомери і їхні фармацевтично прийнятні солі,



де R¹-R⁴ і n визначені в описі, фармацевтичні композиції, що містять сполуку, її таутомер, стереоізомер або сіль, та способи лікування або попередження захворювань або розладів,

UA 115296 C2

наприклад раку, які є такими, що піддаються лікуванню або попередженню шляхом інгібування ферменту PI3K суб'єкту.



ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

Даний винахід відноситься до хінолізинонових похідних, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, комбінацій із придатним лікарським препаратом, фармацевтичних композицій, що містять їх, до способів одержання хінолізинонових похідних і до їх застосування як інгібіторів PI3K.

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНУ ЗАЯВКУ

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на видачу патенту Індії № 2182/MUM/2014, поданої 4 липня 2014 року, розкриття якої включене у даний документ за допомогою посилання в повному обсязі.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Онкогенна клітинна трансформація і рак пов'язані з посиленою передачею сигналів, опосередкованою PI3K, як наслідок мутаційної активації та надекспресії PI3K I класу та генетичної або епігенетичної інактивації PTEN (Ali et al., J. Natl. Cancer Inst. 1991, 1922–1932; Cantley et al., Science 2002, 296, 1655–1657; Campbell et al., Cancer Res. 2004, 64, 7678–7681; Cully et al., Nat. Rev. Cancer 2006, 6, 184–192; Vogt et al., Trends Biochem. Sci. 2007, 32, 342–349). Фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), сімейство ферментів, що діють на ліпіди, каталізують фосфорилування 3–ОН інозитольного кільця. Вони мають головну роль у регуляції широкого діапазону клітинних процесів, що включають метаболізм, виживання, рухливість, диференціацію і активацію клітин (Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem. 2001, 70, 535). За оцінками, сигнальний шлях PI3K має 50–100 подальших ефекторів у кожній еукаріотичній клітині. Дані ферменти, що діють на ліпіди, класифікують на 3 основних класи, I, II і III, в залежності від їхньої структури та субстратної специфічності *in vitro* (Wymann M. and Pirola L., Biochim. Biophys. Acta 1998, 1436, 127). Дані кінази PI3K I класу включають чотири ізоформи: PI3K α , β , γ і δ . Відомо, що як PI3K α , так і PI3K β експресуються всюди, тоді як PI3K γ і PI3K δ головним чином обмежуються гемопоетичними клітинами (Vanhaesebroeck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 4330–4335). Каталітична субодиниця ізоформ p110 α , p110 β і p110 δ конститутивно зв'язана з регуляторною субодиницею p85. Також важливо знати, що лише ізоформи I класу фосфорилують ліпіди, які містять інозитол, з утворенням фосфоінозитидів, що являють собою вторинні месенджери, які безпосередньо перетворюють PIP2 в PIP3 у клітинній мембрані, що потім мобілізують білки низхідної передачі сигналів, як наприклад, тирозинкіназу Брутона (Btk), фосфатидилінозитол-залежну кіназу (Pdk), GRP1 і Akt (Vanhaesebroeck et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2010, 11, 329–41; Cantrell et al., J. Cell. Sci. 2001, 114, 1439–45; Ju He et al., J. Lipid Res. 2008, 48, 1807–1815). Активація шляху PI3K відбувається не лише за допомогою RTK, але також за допомогою RAS і GPCR (Irene Brana and Lillian L Siu., BMC Medicine 2012, 10, 161). Активація шляху PI3K за допомогою білку RAS відбувається шляхом безпосередньої взаємодії з субодиницями p110 α , p110 γ і p110 δ , тоді як GPCR можуть взаємодіяти з субодиницями p110 β і p110 γ (Vanhaesebroeck et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2010, 11, 329–341).

Режим регулювання шляхом висхідної передачі сигналів також відрізняється серед чотирьох ізоформ PI3K. Ізоформа γ пов'язана зі спряженими з G-білком рецепторами, тоді як ізоформи PI3K α і PI3K δ активуються за допомогою сигналів від рецепторних тирозинкіназ. Однак, ізоформа PI3K β може приймати вхідні дані як від рецепторних тирозинкіназ, так і від спряжених із G-білком рецепторів (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103, 1289–94).

Активність PI3K функціонально антагонізується гомологом фосфатази та тензину (PTEN), геном-супресором пухлини, який кодує ліпідну фосфатазу, що видаляє фосфат з положення 3–ОН 3-фосфоінозитидів, знижуючи клітинний пул PI(3,4,5)P3 шляхом його зворотного перетворення в PI(4,5)P2 (Liu et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2009, 8, 627–44). Було показано, що втрата експресії PTEN активує шлях PI3K/Akt/mTOR, а також корелює з поганим прогнозом і, таким чином, зі зниженою виживаністю у випадку раку людини (LoPiccolo et al., Drug Resist. Updat. 2008, 11, 32–50).

Повідомляється про мутації PIK3CA при декількох типах раку, що включають мультиформну гліобластому, рак молочної залози, рак ендометрію, колоректальний рак і гепатоцелюлярну карциному. Мутації PIK3CA є онкогенними, які *per se* сприяють утворенню пухлини в декількох доклінічних моделях без інших молекулярних відхилень (Ikenoue et al., Cancer Res. 2005, 65, 4562–4567; Isakoff et al., Cancer Res. 2005, 65, 10992–11000; Zhao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 18443–18448). PI3K α являє собою мутовану ізоформу, яка найбільш часто зустрічається при видах раку людини. Повідомляється, що в гені PIK3CA 80% мутацій зібрані у кластери у трьох гарячих точках мутагенезу в гені p110 α , який кодує каталітичну субодиницю: дві у спіральному домені (E542K і E545K) та одну в кіназному домені (H1047R) (Zhao et al., Oncogene 2008, 27, 5486–5496). Однак дані соматичні мутації зібрані в кластери у двох гарячих точках мутагенезу: екзон 9 у спіральному домені p110 α є поширеним у випадку колоректального

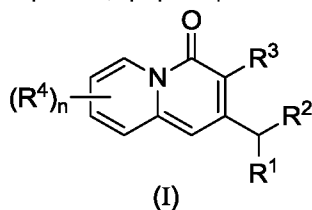
раку, плоскоклітинного раку шийки матки та плоскоклітинного раку голови і шиї та екзон 20 в кіназному домені p110 α є поширеним у випадку раку матки, раку молочної залози і типів раку яєчників (Janku et al., PLOS One 2011, 7, 6).

Ізоформи PI3K I класу, відмінні від альфа-ізоформи, не мають специфічних відносно раку мутацій, але їхня диференційна експресія була виявлена при декількох видах раку. Повідомлені дані також вказують на залучення ізоформ PI3K I класу, відмінних від альфа-ізоформи, у щільних пухлинах. В останніх дослідженнях показано, що конкретні PTEN-дефіцитні лінії ракових клітин людини є більш чутливими до інактивації p110 β , ніж p110 α (Wee et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008, 105, 13057–62; Torbett et al., Biochem. J. 2008, 415, 97–110). Однак дослідження in vivo вказують, що специфічна відносно ізоформи p110 δ цілеспрямована дія може бути цитотоксичною до В-клітин з мінімальною токсичністю до інших типів гемопоетичних клітин. Для ясного розуміння функціональної ролі p110 δ в В-клітинах виявили, що вимушена експресія p110 δ поліпшує трансформаційний потенціал у лініях клітин (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103, 1289–94). При гострому мієлобластному лейкозі ізоформа p110 δ завжди надекспресується та інгібітори p110 δ специфічно перешкоджають росту даних лейкозних клітин, що вказує на роль p110 δ у лейкемогенезі (Samuels et al., Science 2004, 304, 554; Sujobert et al., Blood 2005, 106, 1063–6). Однак P110 γ особливо надекспресується при панкреатичній інтраепітеліальній неоплазії людини та внутрішньопротоковій карциномі, що корелює з підвищеними рівнями PIP $_3$ і фосфорильованої Akt (Edling et al., Clin. Cancer Res. 2010, 16, 4928–4937; El Haibi et al., Mol. Cancer 2010, 9, 85). Підвищену експресію p110 γ також спостерігали при хронічному мієлолейкозі (Hickey and Cotter., J. Biol. Chem. 2006, 281, 2441–50; Knobbe et al., Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2005, 31, 486–90).

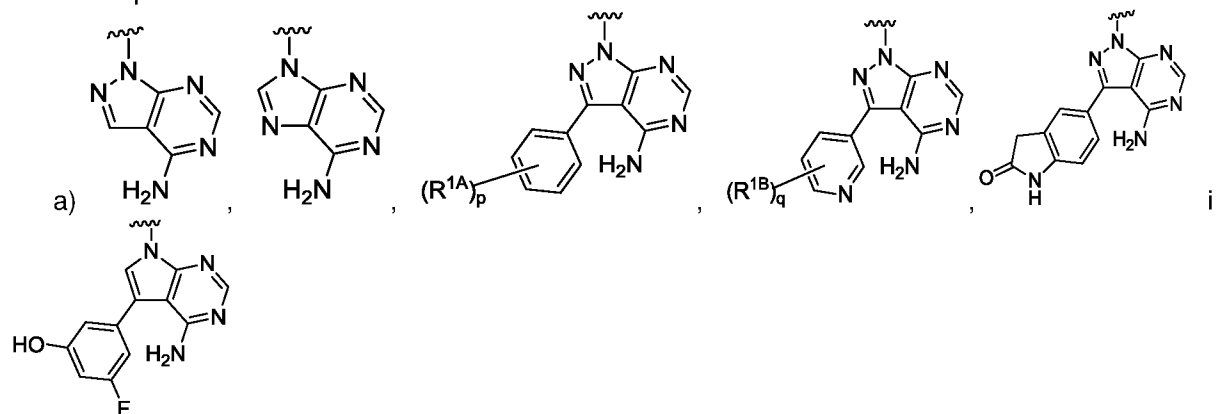
Таким чином, очевидно, що PI3K I класу залучені до механізму виживання і до прогресування багатьох типів раку і, відтак, є одними з найбільш бажаних мішеней для терапевтичних засобів, які направлені проти раку. Отже цілеспрямована дія на саму PI3K або подальші ефектори PI3K являє собою підхід, який має можливість надати величезну терапевтичну перевагу.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

В одному аспекті у даному винаході передбачені сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її комбінація з придатним лікарським препаратом, фармацевтична композиція на її основі та її застосування як інгібітора PI3K,

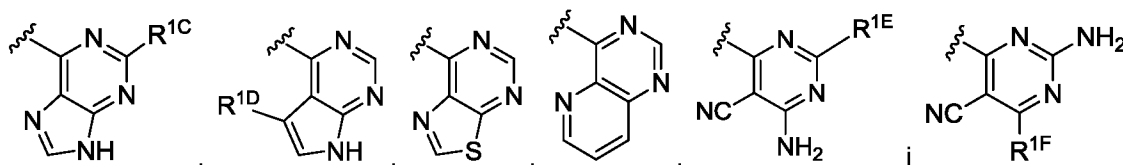


де
R¹ вибраний із



де
R^{1A} незалежно у кожному випадку вибраний із галогену, гідрокси, гідроксиалкілу та -NHSO $_2$ CH $_3$;

R^{1B} незалежно у кожному випадку вибраний із гідрокси, алкокси і -NHSO $_2$ CH $_3$; або
b) -NH-R^{1a}; де R^{1a} вибраний із



де

R^{1C} вибраний із водню, галогену і аміно; R^{1D} вибраний із галогену і ціано; R^{1E} вибраний із водню і аміно; R^{1F} вибраний із водню, галогену і алкілу;

5 R^2 вибраний із водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, гідроксиалкілу, $-OR^5$, $-(CH_2)_mNR^6R^7$ і $-C(=O)-NR^6R^7$;

R^3 вибраний із заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу і заміщеного або незаміщеного циклоалкенілу;

10 R^4 незалежно у кожному випадку вибраний із галогену, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу, заміщеного або незаміщеного гетероциклу, заміщеного або незаміщеного карбоциклу і $-OR^5$;

R^5 являє собою заміщений або незаміщений алкіл;

кожен із R^6 та R^7 незалежно вибраний із водню та заміщеного або незаміщеного алкілу;

n являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;

15 m являє собою ціле число, вибране з 1, 2, 3 і 4;

p являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; та

q являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;

при цьому

20 якщо алкільна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=O$), галогену, нітро, ціано, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$;

25 якщо циклоалкіл, циклоалкеніл і карбоцикл є заміщеними, то кожен із них заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=O$), галогену, нітро, ціано, алкілу, алкенілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, пергалогеналкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$;

30 якщо арильна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-O$ -алкілу, $-O$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)алкілу$, $-N(H)алкілу$, $-NH_2$, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(H)C(=O)алкілу$, $-C(=O)N(алкіл)алкілу$,

$-C(=O)N(H)алкілу$, $-C(=O)N(H)циклоалкілу$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(алкіл)алкілу$, $-SO_2N(H)алкілу$, $-SO_2NH_2$, $-C(=O)OH$ і $-C(=O)O$ -алкілу;

35 якщо гетероарильна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, гідрокси, алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, $-O$ -алкілу, O -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)алкілу$, $-N(H)алкілу$, $-NH_2$, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(H)C(=O)алкілу$, $-C(=O)N(алкіл)алкілу$, $-C(=O)N(H)алкілу$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(алкіл)алкілу$, $-SO_2N(H)алкілу$, $-SO_2NH_2$, $-C(=O)OH$ і $-C(=O)O$ -алкілу;

40 якщо гетероцикліл і гетероцикл є заміщеними, то кожен із них заміщений або за атомом вуглецю в кільці, або за гетероатомом в кільці, та якщо він є заміщений за атомом вуглецю в кільці, то він заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, оксо ($=O$), алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-SO_2R^{8a}$, $-OR^{8b}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$; та якщо гетероциклічна група є заміщеною за атомом азоту в кільці, то вона заміщена замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, гідроксиалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8c}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$ і $-C(=O)N(алкіл)R^8$;

50 R^8 вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл;

R^{8a} вибраний із групи, що включає алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл;

55 R^{8b} вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл; та

R^{8c} вибраний із групи, що включає алкіл, гідроксиалкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл,

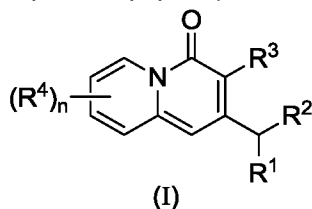
циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл.

У другому аспекті у даному винаході передбачена фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій.

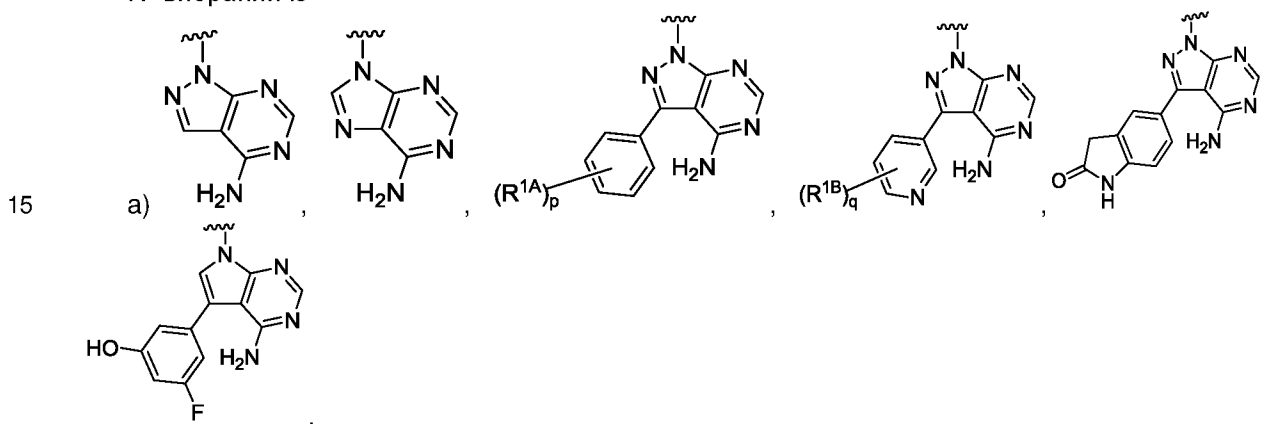
- 5 У третьому аспекті у даному винаході передбачений спосіб лікування або попередження розладу, який є чутливим до інгібування активності PI3K, у ссавця, що страждає від нього, який передбачає введення ссавцю, що має потребу в такому лікуванні, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

- 10 В одному аспекті у даному винаході передбачені сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її комбінація з придатним лікарським препаратом, фармацевтична композиція на її основі та її застосування як інгібітора PI3K,

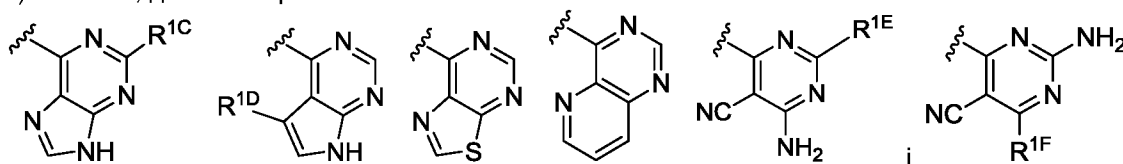


де
R¹ вибраний із



R^{1A} незалежно у кожному випадку вибраний із галогену, гідрокси, гідроксиалкілу та -NHSO₂CH₃;

- 20 R^{1B} незалежно у кожному випадку вибраний із гідрокси, алкокси і -NHSO₂CH₃; або
b) -NH-R^{1a}; де R^{1a} вибраний із



де

- 25 R^{1C} вибраний із водню, галогену і аміно; R^{1D} вибраний із галогену і ціано; R^{1E} вибраний із водню і аміно; R^{1F} вибраний із водню, галогену і алкілу;

R² вибраний із водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, гідроксиалкілу, -OR⁵, - (CH₂)_mNR⁶R⁷ і -C(=O)-NR⁶R⁷;

R³ вибраний із заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу і заміщеного або незаміщеного циклоалкенілу;

- 30 R⁴ незалежно у кожному випадку вибраний із галогену, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу, заміщеного або незаміщеного гетероциклу, заміщеного або незаміщеного карбоциклу і -OR⁵;

R⁵ являє собою заміщений або незаміщений алкіл;

кожен із R⁶ і R⁷ незалежно вибраний із водню та заміщеного або незаміщеного алкілу;

- 35 n являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;

m являє собою ціле число, вибране з 1, 2, 3 і 4;

p являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; та

q являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;

при цьому

якщо алкільна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=O$), галогену, нітро, ціано, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$;

якщо циклоалкіл, циклоалкеніл і карбоцикл є заміщеними, то кожен із них заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо (=O), галогену, нітро, ціано, алкілу, алкенілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, пергалогеналкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -OR^{8b}, -SO₂R^{8a}, -C(=O)R^{8a}, -C(=O)OR^{8a}, -OC(=O)R^{8a}, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)N(алкіл)R⁸, -N(H)C(=O)R^{8a}, -N(H)R⁸ і -N(алкіл)R⁸;

якщо арильна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, -O-алкілу, -O-пергалогеналкілу, -N(алкіл)алкілу, -N(H)алкілу, -NH₂, -SO₂-алкілу, -SO₂-пергалогеналкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(H)C(=O)алкілу, -C(=O)N(алкіл)алкілу,

-C(=O)N(H)алкілу, -C(=O)N(H)циклоалкілу, -C(=O)NH₂, -SO₂N(алкіл)алкілу, -SO₂N(H)алкілу, -SO₂NH₂, -C(=O)OH і -C(=O)O-алкілу;

якщо гетероарильна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціану, гідрокси, алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, -O-алкілу, O-пергалогеналкілу, -N(алкіл)алкілу, -N(H)алкілу, -NH₂, -SO₂-алкілу, -SO₂-пергалогеналкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(H)C(=O)алкілу, -C(=O)N(алкіл)алкілу, -C(=O)N(H)алкілу, -C(=O)NH₂, -SO₂N(алкіл)алкілу, -SO₂N(H)алкілу, -SO₂NH₂, -C(=O)OH і -C(=O)O-алкілу;

якщо гетероциклілі і гетероцикл є заміщеними, то кожен із них заміщений або за атомом вуглецю в кільці, або за гетероатомом в кільці, та якщо він є заміщений за атомом вуглецю в кільці, то він заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, оксо (=O), алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -SO₂R^{8a}, -OR^{8b}, -C(=O)OR^{8a}, -OC(=O)R^{8a}, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)N(алкіл)R⁸, -N(H)C(=O)R^{8a}, -N(H)R⁸ і -N(алкіл)R⁸; та якщо гетероциклічна група є заміщеною за атомом азоту в кільці, то вона заміщена замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, гідроксиалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, -SO₂R^{8a}, -C(=O)R^{8c}, C(=O)OR^{8a}, -C(=O)N(H)R⁸ і -C(=O)N(алкіл)R⁸;

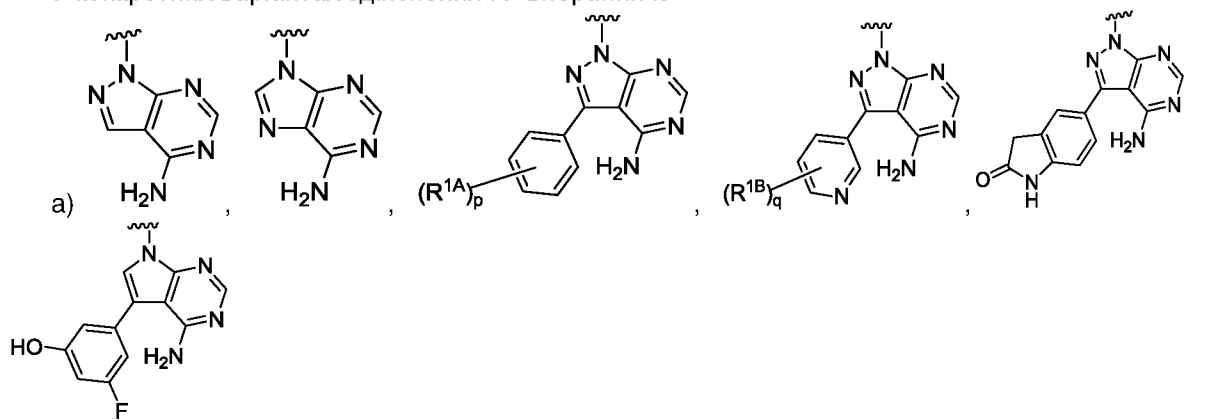
R⁸ вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероциклілі;

R^{Ba} вибраний із групи, що включає алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл;

R^{8b} вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл; та

R^{8c} вибраний із групи, що включає алкіл, гідроксиалкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероциклілі.

У конкретних варіантах здійснення R^1 вибраний із

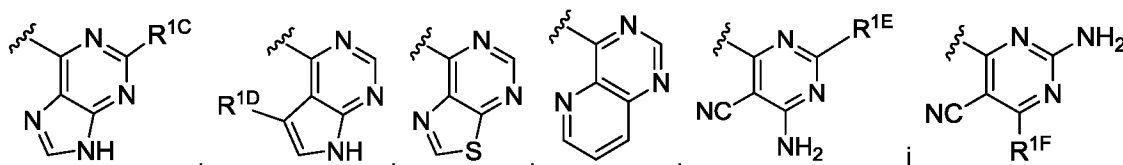


де

R^{1A} незалежно у кожному випадку вибраний із галогену, гідрокси, гідроксиалкілу і $-NHSO_2CH_3$;

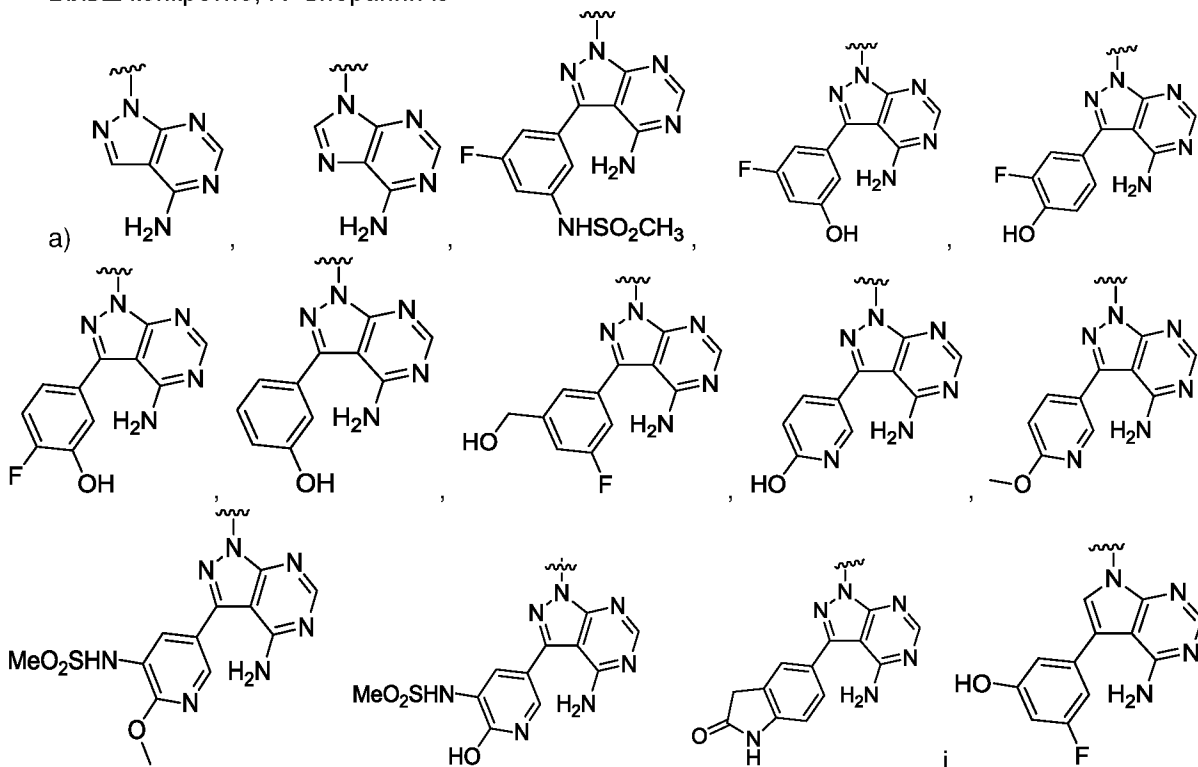
R^{1B} незалежно у кожному випадку вибраний із гідрокси, алкокси і $-NHSO_2CH_3$; або

b) $-\text{NH}-\text{R}^{1a}$; де R^{1a} вибраний із



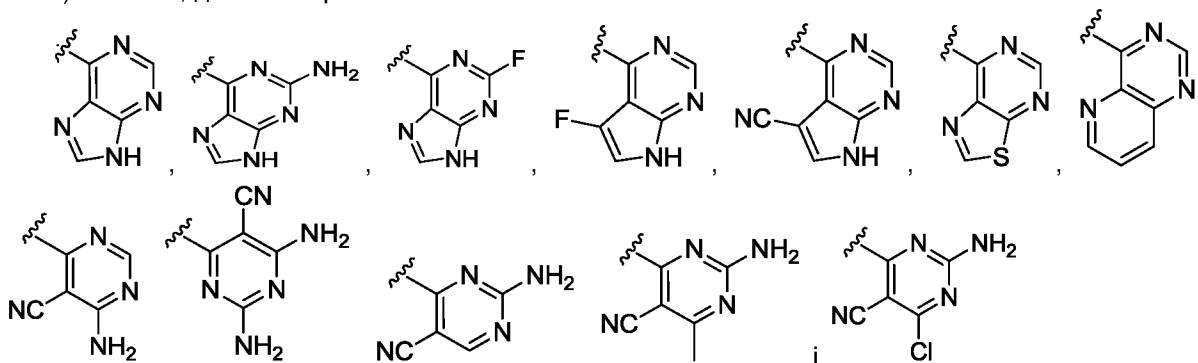
де
 R^{1C} вибраний із водню, галогену і аміно; R^{1D} вибраний із галогену і ціано; R^{1E} вибраний із водню і аміно; R^{1F} вибраний із водню, галогену і алкілу.

5 Більш конкретно, R^1 вибраний із



або

10 а) $-NH-R^{1a}$, де R^{1a} вибраний із



У конкретних варіантах здійснення R^2 вибраний із водню та алкілу.

Більш конкретно, R^2 вибраний із водню, метилу та етилу.

15 У конкретних варіантах здійснення R^3 являє собою заміщений або незаміщений арил.

Більш конкретно, R^3 вибраний із фенолу, 3-фторфенолу, 4-фторфенолу, 3,5-дифторфенолу, 3,4-дифторфенолу, 3-фтор-5-метилфенолу, 3-метилфенолу та 3-трифторметоксифенолу.

У конкретних варіантах здійснення R^4 незалежно у кожному випадку вибраний із галогену й алкілу.

20 Більш конкретно, R^4 незалежно у кожному випадку вибраний із фтору та метилу.

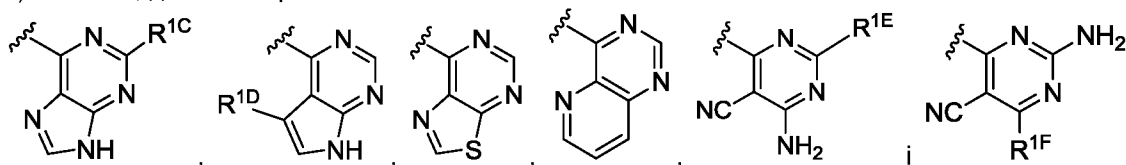
У конкретних варіантах здійснення n являє собою ціле число, вибране з 0-2.

У конкретних варіантах здійснення r являє собою ціле число, вибране з 1 і 2.

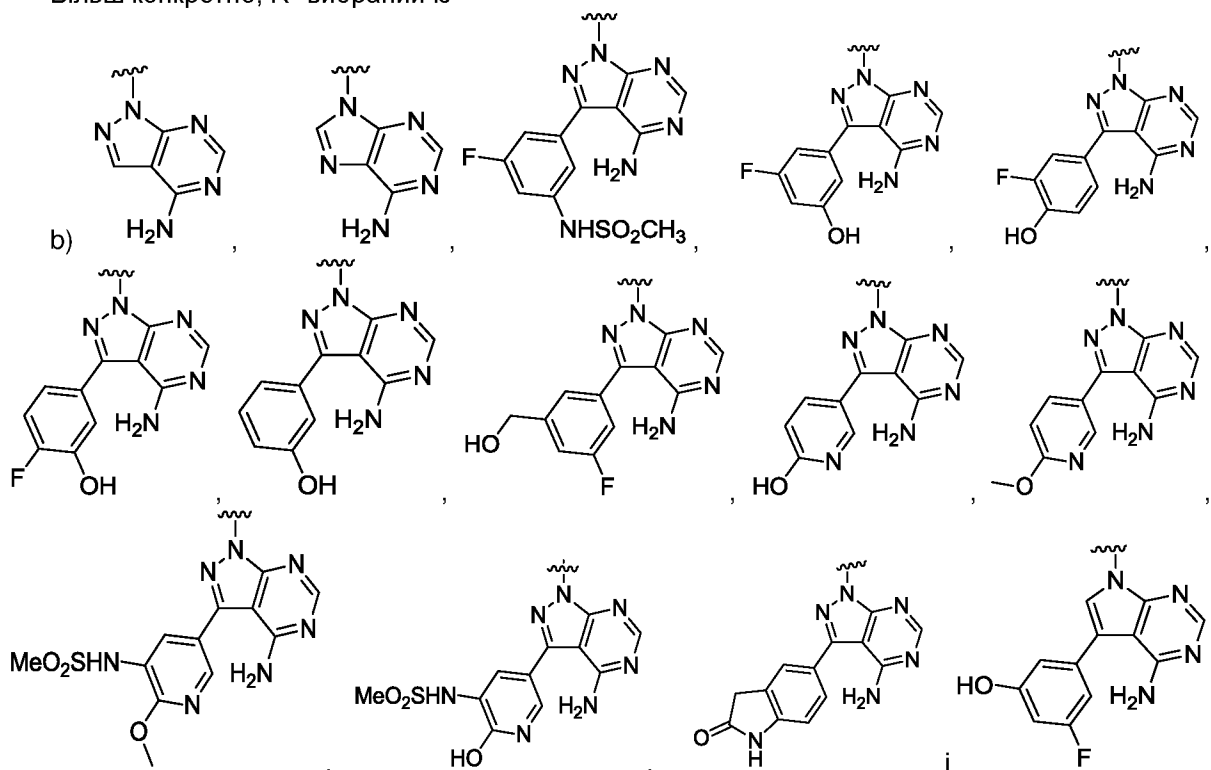
У конкретних варіантах здійснення q являє собою ціле число, вибране з 1 і 2.

У конкретних варіантах здійснення R^1 вибраний із

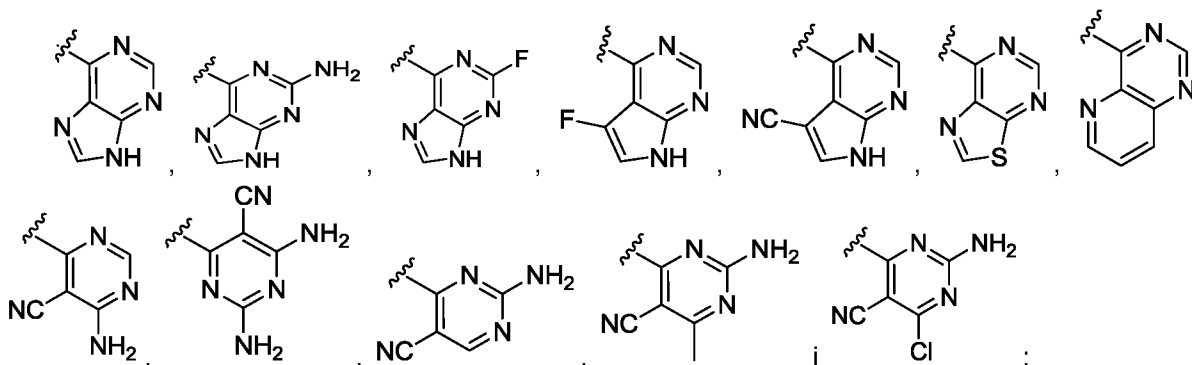
b) $-\text{NH}-\text{R}^{1a}$; де R^{1a} вибраний із



15 Більш конкретно, R^1 вибраний із



або
20 б) $-\text{NH}-\text{R}^{1a}$; де R^{1a} вибраний із



R^2 вибраний із водню, метилу та етилу; R^3 вибраний із фенолу, 3-фторфенолу, 4-фторфенолу, 3,5-дифторфенолу, 3,4-дифторфенолу, 3-фтор-5-метилфенолу, 3-метилфенолу та 3-трифторметоксифенолу; R^4 незалежно у кожному випадку вибраний із фтору та метилу; n являє собою ціле число, вибране з 0-2; p являє собою ціле число, вибране з 1 і 2; та q являє собою ціле число, вибране з 1 і 2.

Термін «алкіл», застосовуваний у даному документі, означає вуглеводень з нерозгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю. Переважно алкільний ланцюг може містити від 1 до 10 атомів вуглецю. Більш переважно алкільний ланцюг може містити не більше 6 атомів вуглецю. Ілюстративні приклади алкілу включають без обмеження метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил і н-гексил.

Термін «алкеніл», застосовуваний у даному документі, означає алкільну групу, що містить щонайменше один подвійний зв'язок.

Терміни «алкіл» і «алкеніл», як визначено у даному документі вище, можуть передбачати заміщення 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=O$), галогену, нітро, ціано, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$; R^8 вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл; R^{8a} вибраний із групи, що включає алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл; і R^{8b} вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл.

Термін «пергалогеналкіл», застосовуваний у даному документі, означає алкільну групу, як визначено у даному документі вище, де всі атоми водню вказаної алкільної групи заміщенні галогеном. Прикладами пергалогеналкільної групи є трифторметил, пентафторетил тощо.

Термін «аміно», застосовуваний у даному документі, означає $-NH_2$.

Термін «циклоалкіл», застосовуваний у даному документі, означає моноциклічну, біциклічну або трициклічну неароматичну кільцеву систему, що містить від 3 до 14 атомів вуглецю, переважно моноциклічне циклоалкільне кільце, яке містить від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних кільцевих систем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Біциклічні кільцеві системи включають моноциклічну кільцеву систему, конденсовану за допомогою зв'язку з іншою циклічною системою, яка може являти собою аліциклічне кільце або ароматичне кільце. Біциклічні кільця також включають спіроциклічні системи, де друге кільце стає анельованим за одним атомом вуглецю. Також прикладом біциклічних кільцевих систем є місткова моноциклічна кільцева система, в якій два несуміжних атоми вуглецю моноциклічного кільця зв'язані за допомогою алкіленового містка. Ілюстративні приклади біциклічних кільцевих систем включають без обмеження біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.1]нонан і біцикло[4.2.1]нонан, біцикло[3.3.2]декан, біцикло[3.1.0]гексан, біцикло[4.1.0]гептан, біцикло[3.2.0]гептани, октагідро-1H-інден, спіро[2.5]октан, спіро[4.5]декан, спіро[біцикло[4.1.0]гептан-2,1'-циклопентан], гексагідро-2'H-спіро[циклопропан-1,1'-пентален]. Трициклічні кільцеві системи являють собою системи, в яких біциклічні системи, що описані вище, додатково анельовані з третім кільцем, яким може бути аліциклічне кільце або ароматичне кільце. Також прикладом трициклічних кільцевих систем є біциклічна кільцева система, в якій два несуміжних атоми вуглецю з'єднані за допомогою зв'язку або алкіленового містка. Ілюстративні приклади трициклічних кільцевих систем включають без обмеження трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонан і трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (адамтан).

Термін «циклоалкеніл», застосовуваний у даному документі, означає циклоалкільну групу,

що містить щонайменше один подвійний зв'язок.

Термін «карбоцикл», застосовуваний у даному документі, означає циклічну систему, що складається з атомів вуглецю, яка включає циклоалкіл, циклоалкеніл і арил.

Циклоалкіл, циклоалкеніл і карбоцикл, як визначено у даному документі вище, можуть бути заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=O$), галогену, нітро, ціано, алкілу, алкенілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, пергалогеналкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$; R^8 вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл; R^{8a} вибраний із групи, що включає алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл; та R^{8b} вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл.

Термін «арил», застосовуваний у даному документі, відноситься до моновалентної моноциклічної, біциклічної або трициклічної ароматичної вуглеводневої кільцевої системи. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, антраценіл, флуореніл, інденіл, азуленіл тощо. Арильна група також включає частково насичені біциклічні та трициклічні ароматичні вуглеводні, наприклад, тетрагідронафтален.

Арил, як визначено у даному документі вище, може бути заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-O$ -алкілу, $-O$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)алкілу$, $-N(H)алкілу$, $-NH_2$, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(H)C(=O)алкілу$, $-C(=O)N(алкіл)алкілу$, $-C(=O)N(H)алкілу$, $-C(=O)N(H)циклоалкілу$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(алкіл)алкілу$, $-SO_2N(H)алкілу$, $-SO_2NH_2$, $-C(=O)OH$ і $-C(=O)O$ -алкілу.

Термін «гетероарил», застосовуваний у даному документі, відноситься до 5-14-членної моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи з 1-4 гетероатомами в кільці, вибраними з O, N або S, при цьому решта атомів кільця являють собою атоми вуглецю (з відповідними атомами водню, якщо не вказано інше), де щонайменше одне кільце в кільцевій системі є ароматичним. Гетероарильні групи можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками. В одному варіанті здійснення 0, 1, 2, 3 або 4 атоми кожного кільця гетероарильної групи можуть бути заміщені замісником. Приклади гетероарильних груп включають без обмеження піридил, 1-оксопіридил, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, оксадіазоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізоксазоліл, хінолініл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, триазоліл, тіадіазоліл, ізохінолініл, бензоксазоліл, бензофураніл, індолізиніл, імідазопіридил, тетразоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензоксадіазоліл, індоліл, азаіндоліл, імідазопіридил, хіназолініл, пуриніл, піроло[2,3]піримідиніл, піразоло[3,4]піримідиніл і бензо(b)тієніл, 2,3-тіадіазоліл, 1H-піразоло[5,1-c]-1,2,4-триазоліл, піроло[3,4-d]-1,2,3-триазоліл, циклопентатриазоліл, 3H-піроло[3,4-c]ізоксазоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-4-іл, 2,3-дигідробензофуран-6-іл, 2,3-дигідробензофуран-6-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-4-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-6-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-7-іл, бензо[1,3]діоксол-4-іл, бензо[1,3]діоксол-5-іл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 2,3-дигідробензотієн-4-іл, 2-оксоіндолін-5-іл тощо.

Термін «гетероарил», як визначено у даному документі вище, може передбачати необов'язкове заміщення 1-4 замісниками, вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, $-O$ -алкілу, O -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)алкілу$, $-N(H)алкілу$, $-NH_2$, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(H)C(=O)алкілу$, $-C(=O)N(алкіл)алкілу$, $-C(=O)N(H)алкілу$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(алкіл)алкілу$, $-SO_2N(H)алкілу$, $-SO_2NH_2$, $-C(=O)OH$ і $-C(=O)O$ -алкілу.

Термін «гетероцикл» або «гетероциклічний», застосовуваний у даному документі, означає «циклоалкілну» групу, де один або більше атомів вуглецю заміщені гетероатомом, вибраним із N, S і O. Гетероцикл може бути приєднаний до вихідного молекулярного фрагменту за допомогою будь-якого атома вуглецю або будь-якого атома азоту, що міститься у гетероциклі. Ілюстративні приклади моноциклічного гетероциклу включають без обмеження азетидиніл, азепаніл, азиридиніл, діазепаніл, 1,3-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-дитіоланіл, 1,3-дитіаніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолініл, ізотіазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксадіазолініл, оксадіазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піразолідиніл, піролініл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тіадіазолініл, тіадіазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл (тіоморфоліну сульфон), тіопіраніл і тритіаніл. Ілюстративні приклади

біциклічного гетероциклу включають без обмеження 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-бензодитіоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, 2,3-дигідро-1-бензофураніл, 2,3-дигідро-1-бензотієніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл і 1,2,3,4-тетрагідроінолініл. Термін «гетероцикл» також включає місткові та спірогетероциклічні системи, як наприклад, азабіцикло[3.2.1]октан, азабіцикло[3.3.1]нонан, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл, 6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл, 8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл, 3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл, 6-азаспіро[2.5]октан-6-іл, 5-азаспіро[2.5]октан-5-іл, 4-азаспіро[2.4]гептан-4-іл тощо.

Гетероцикл, як визначено у даному документі вище, де атом вуглецю в кільці може бути необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, нітро, ціано, оксо (=O), алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -SO₂R^{8a}, -OR^{8b}, -C(=O)OR^{8a}, -OC(=O)R^{8a}, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)N(алкіл)R⁸, -N(H)C(=O)R^{8a}, -N(H)R⁸ і -N(алкіл)R⁸; R⁸ вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл; R^{8a} вибраний із групи, що включає алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл; та R^{8b} вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл.

Термін «гетероцикл», як визначено у даному документі вище, де атом азоту в кільці може бути необов'язково заміщений замісником, вибраним із алкілу, алкенілу, гідроксиалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, -SO₂R^{8a}, -C(=O)R^{8c}, C(=O)OR^{8a}, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)N(алкіл)R⁸; R⁸ вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл; R^{8a} вибраний із групи, що включає алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл; R^{8c} вибраний із групи, що включає алкіл, гідроксиалкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл.

Термін «оксо» означає двовалентний кисень (=O), який приєднаний до вихідної групи. Наприклад, оксо, приєднаний до вуглецю, утворює карбоніл, оксо, заміщений за циклогексаном, утворює циклогексанон тощо.

Термін «анельований» означає кільцеву систему, яка при розгляді являє собою або анельовану з іншим кільцем за атомом вуглецю циклічної системи, або через зв'язок циклічної системи, як у випадку з конденсованими або спірокільцевими системами.

Термін «містковий» означає кільцеву систему, яка при розгляді містить алкіленовий місток з 1-4 метиленовими ланками, що з'єднують два несуміжних атоми в кільці.

Щоразу коли вказано діапазон числа атомів у структурі (наприклад, C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл тощо) особливо передбачено, що також можна застосовувати будь-який піддіапазон або окреме число атомів вуглецю, які потрапляють у вказаний діапазон. Таким чином, наприклад, зазначення діапазону 1-6 атомів вуглецю (наприклад, C₁-C₆), 2-6 атомів вуглецю (наприклад, C₂-C₆), 3-6 атомів вуглецю (наприклад, C₃-C₆), застосовуване щодо будь-якої названої у даному документі хімічної групи (наприклад, алкіл, алкеніл тощо), охоплює і, зокрема, описує 1, 2, 3, 4, 5 і/або 6 атомів вуглецю, за необхідності, а також його будь-який піддіапазон (наприклад, 1-2 атомів вуглецю, 1-3 атомів вуглецю, 1-4 атомів вуглецю, 1-5 атомів вуглецю, 1-6 атомів вуглецю, 2-3 атомів вуглецю, 2-4 атомів вуглецю, 2-5 атомів вуглецю, 2-6 атомів вуглецю, 3-4 атомів вуглецю, 3-5 атомів вуглецю, 3-6 атомів вуглецю, 4-5 атомів вуглецю, 4-6 атомів вуглецю, за необхідності).

Відповідно до одного варіанту здійснення у даному винаході передбачені сполука, її стереоізомери, рацемати і її фармацевтично прийнятна сіль, як описано в даному документі вище, де сполука загальної формули (I) вибрана з

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

4-аміно-6-((1-(4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-ону;

4-аміно-6-((1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

4-аміно-6-((1-(6-метил-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-

карбонітрилу;

2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-((2-фтор-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

4-аміно-6-((1-(3-(3-фторфеніл)-6-метил-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-

карбонітрилу;

- 2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-ону;
 2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-ону;
 2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 5 2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 4-аміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-6-метил-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 10 2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(3-(3,4-дифторфеніл)-6-метил-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 2-аміно-4-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 15 2-аміно-4-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-6-
 метилпіримідин-5-карбонітрилу;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-6-метил-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4-оксо-4H-хінолізин-2-
 20 іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;
 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 (S)-2-аміно-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 25 карбонітрилу;
 (S)-2-аміно-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-6-метилпіримідин-5-
 карбонітрилу;
 (S)-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-
 карбонітрилу;
 30 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-
 іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-
 іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(м-толіл)-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 35 карбонітрилу;
 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(м-толіл)-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 (S)-2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;
 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(3-(трифторметокси)феніл)-4H-хінолізин-2-
 40 іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(3-(трифторметокси)феніл)-4H-
 хінолізин-4-ону;
 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 45 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-
 5-карбонітрилу;
 (S)-2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-ону;
 (S)-2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-ону;
 (S)-7-фтор-2-(1-((5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)етил)-3-феніл-4H-хінолізин-4-
 50 ону;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 55 2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)пропіл)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-
 карбонітрилу;
 60 2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)пропіл)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)пропіл)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-ону;
(S)-4-аміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

(S)-2,4-діаміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

(S)-2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4H-хінолізин-4-ону;

(S)-2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4H-хінолізин-4-ону;

(S)-7-фтор-3-феніл-2-(1-(тіазоло[5,4-d]піримідин-7-іламіно)етил)-4H-хінолізин-4-ону;

(S)-2-аміно-4-хлор-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

(S)-7-фтор-3-феніл-2-(1-(піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)етил)-4H-хінолізин-4-ону;

2-((4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-(4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-ону;

N-(3-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл)метансульфонамід;

2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-(4-аміно-3-(4-фтор-3-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-(4-аміно-3-(3-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-(4-аміно-5-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-(4-аміно-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-(4-аміно-3-(2-оксоіндолін-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

(S)-2-(1-(4-аміно-3-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

N-(5-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-2-метоксипіридин-3-іл)метансульфонамід;

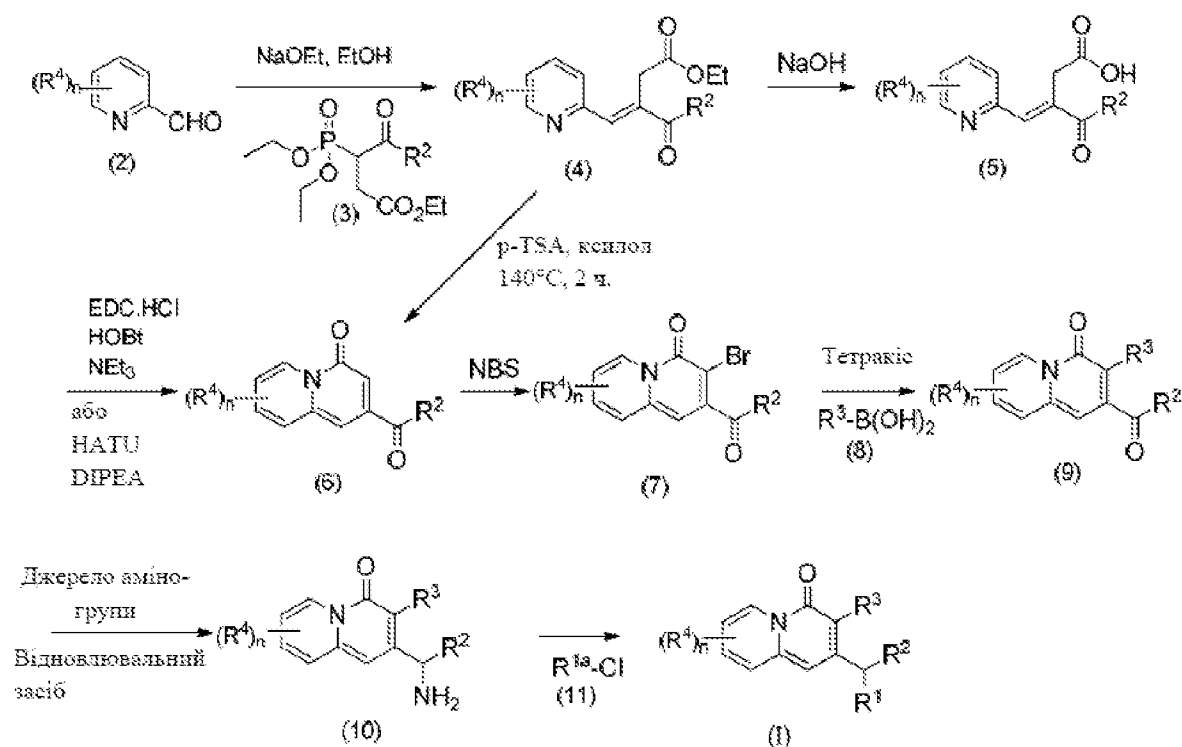
(S)-N-(5-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-2-гідроксипіридин-3-іл)метансульфонамід та

2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-5-(гідроксиметил)феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону.

Відповідно до ознаки даного винаходу сполуку загальної формули I, де всі символи визначені раніше, можна одержувати за допомогою способів, що наведені на схемах 1 і 2 та у прикладах. На даних схемах або у прикладах показані без обмеження ілюстративні процедури.

Сполуки формули (I), де R¹ являє собою –NH-R^{1a} і R²-R⁴ визначені у даному документі вище, можна одержувати за допомогою наступної процедури, яка зображена на схемі 1.

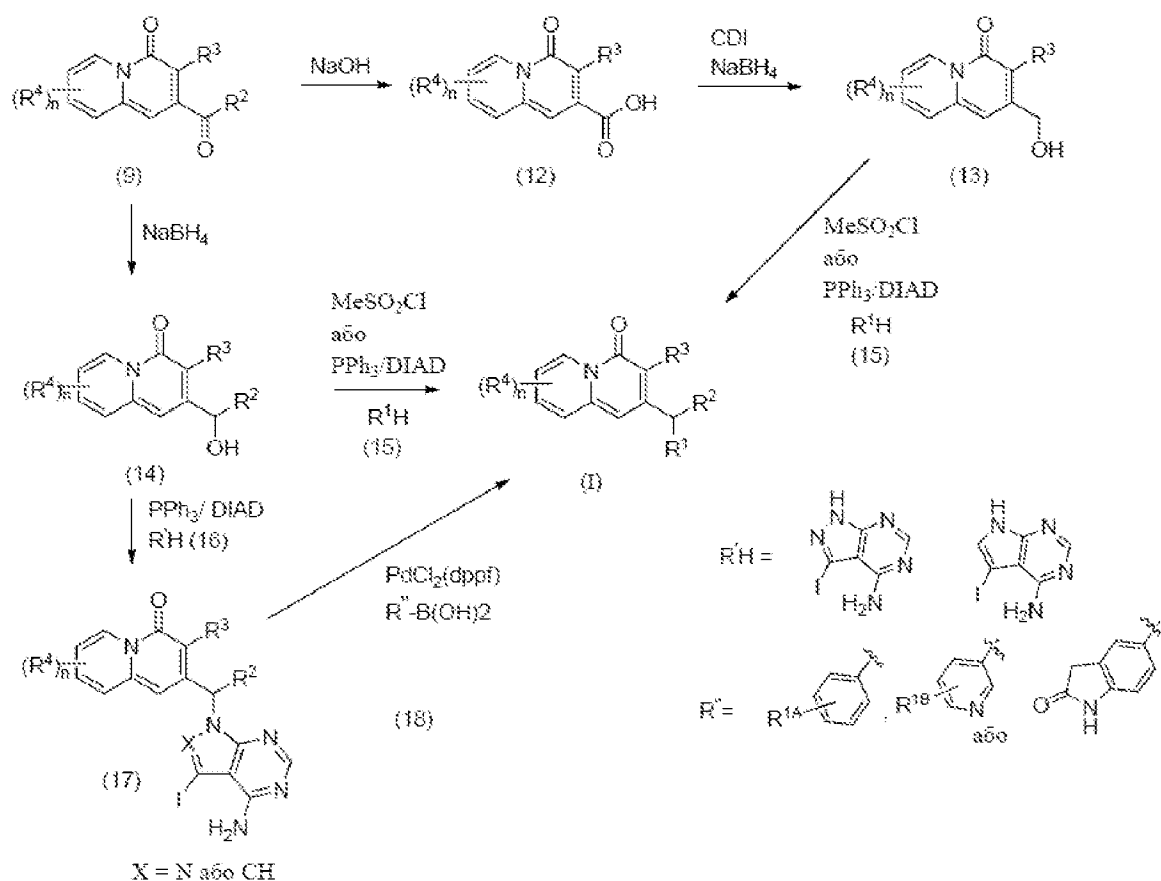
Схема 1

де R¹ являє собою –NH-R^{1a}

Сполуку формули (2), що являє собою піридинкарбоксальдегід, вводять у реакцію Віттиґа з фосфатною сполукою (3) з одержанням сполуки формули (4), яку піддають циклізації за допомогою придатного реагенту, як наприклад, p-TSA, PPA, з одержанням сполуки формули (6), що являє собою хінолізин-4-он. Сполуку формули (4) можуть також піддавати гідролізу в основних умовах, як наприклад, в присутності NaOH, KOH тощо, з одержанням сполуки (5). Шляхом циклізації сполуки (5) за допомогою EDC.HCl/HOBT/ NEt_3 або HATU/DIPEA одержують сполуку (6), що являє собою хінолізин-4-он. Шляхом бромовання хінолізин-4-ону (6) за допомогою NBS одержують сполуку (7), яку піддають реакції сполучення Сузукі з бороноювою кислотою (8) з одержанням сполуки формули (9). Сполуку (9) вводять у реакцію з сульфінамідом з утворенням іміну, який піддають реакції відновлювального амінування за допомогою $NaBH_4$ з наступним гідролізом за допомогою хлороводневої кислоти з одержанням сполуки формули (10). Сполуку (10) сполучають зі сполукою (11) з одержанням сполуки формули (I).

Сполуки формули (I), де R¹ не являє собою –NH-R^{1a} і R²-R⁴ визначені у даному документі вище, можна одержувати за допомогою наступної процедури, що зображена на схемі 2.

Схема 2



Сполуку формули (9) піддають гідролізу в основних умовах, як наприклад, в присутності NaOH, KOH тощо, з одержанням сполуки (12). Сполуку формули (12) вводять у реакцію з CDI/NaBH₄ з утворенням сполуки формули (13). Сполуку формули (9) піддають реакції відновлення з утворенням сполуки формули (14). Сполуку формули 13 або 14 вводять у реакцію з метансульфонілхлоридом з утворенням мезилату, який сполучають зі сполукою формули (15) в умовах нагрівання з одержанням сполуки формули (I). Альтернативно, сполуку формули 14 вводять у реакцію з PPh₃/DIAD і сполукою (16) в умовах нагрівання з одержанням сполуки формули (17), яку піддають реакції сполучення Сузуки зі сполукою формули (18) з одержанням сполуки формули (I).

Проміжні сполуки та сполуки згідно з даним винаходом можна одержувати в чистій формі за допомогою будь-якого способу, відомим per se, наприклад, шляхом відгону розчинника у вакуумі та/або шляхом повторної кристалізації залишку, одержаного з придатного розчинника, як наприклад, пентан, діетиловий етер, ізопропіловий етер, хлороформ, дихлорметан, етилацетат, ацетон або їх комбінації, або шляхом піддавання її одному зі способів очищення, як наприклад, колонкова хроматографія (наприклад, флеш-хроматографія) на придатному матеріалі-основі, як наприклад, оксид алюмінію або силікагель, із застосуванням елюента, як наприклад, дихлорметан, етилацетат, гексан, метанол, ацетон і їх комбінації. Можна також застосовувати спосіб препаративної LC-MS для очищення молекул, що описані у даному документі.

Якщо не зазначено інше, дослідження включає розподілення реакційної суміші між органічною і водною фазами, що вказані в дужках, розділення шарів і висушування органічного шару над сульфатом натрію, фільтрування і випарювання розчинника. Очищення, якщо не зазначено інше, включає очищення за допомогою хроматографічних методик із застосуванням силікагелю, використовуючи, в основному, рухому фазу з придатною полярністю.

Солі сполуки формули I можна одержувати шляхом розчинення сполуки у придатному розчиннику, наприклад, у хлорованому вуглеводні, як наприклад, метилхлорид або хлороформ, або в низькомолекулярному аліфатичному спирті, наприклад, етанолі або ізопропанолі, який потім обробляють необхідною кислотою або основою, як описано в Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts, a review article in Journal of Pharmaceutical sciences volume 66, page 1-19 (1977)" і в "Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use," P. H. Einrich

Stahland Camille G.wermuth, Wiley- VCH (2002). Списки придатних солей також можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Наприклад, це може бути сіль лужного металу (наприклад, натрієва або калієва), лужноземельного металу (наприклад, кальцієва) або сіль амонію.

Сполуки згідно з даним винаходом або композицією на їх основі потенційно можна вводити у вигляді фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, нейтралізованої основою солі або солі приєднання основи, що утворюються за допомогою реакції з неорганічними кислотами, як наприклад, хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, перхлоратна кислота, азотна кислота, тіоціанатна кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, та органічними кислотами, як наприклад, мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота і фумарова кислота, або шляхом реакції з неорганічною основою, як наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію. Перетворення у сіль досягають за допомогою обробки основної сполуки щонайменше стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Як правило, вільну основу розчиняють в інертному органічному розчиннику, як наприклад, діетиловий етер, етилацетат, хлороформ, етанол, метанол тощо, а кислоту додають у подібний розчинник. Суміш підтримують за придатної температури (наприклад, від 0°C до 50°C). Одержана в результаті сіль осаджується самовільно або може бути виділена з розчину за допомогою менш полярного розчинника.

Стереоізомери сполук формули I згідно з даним винаходом можуть бути одержані шляхом стереоспецифічного синтезу або розділення рацемічної сполуки з використанням оптично активного аміну, кислоти або засобу, що утворює комплекс, і відділення діастереомерної солі/комплексу шляхом фракційної кристалізації або колонкової хроматографії.

Сполуки формули I згідно з даним винаходом можуть існувати в таутомерних формах, як наприклад, кето-енольні таутомери. Такі таутомерні форми розглядають як аспект даного винаходу, і такі таутомери можуть знаходитись у рівновазі або можуть переважно знаходитись в одній із форм.

Таким чином, у даному винаході додатково передбачена фармацевтична композиція, що містить сполуки загальної формули (I), як визначено вище, їхню таутомерну форму, їхній стереоізомер або їхню фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Таким чином, у даному винаході додатково передбачена фармацевтична композиція, що містить сполуки загальної формули (I), як визначено вище, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери та їхні фармацевтично прийнятні солі в комбінації з загальноприйнятими фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами, допоміжними засобами тощо.

Фармацевтично прийнятний носій або допоміжний засіб переважно є хімічно інертним по відношенню до сполуки згідно з даним винаходом і не має шкідливих побічних ефектів або токсичності в умовах застосування. Такі фармацевтично прийнятні носії або допоміжні засоби включають фізіологічний розчин (наприклад, 0,9% фізіологічний розчин), Cremophor EL® (який являє собою похідне рицинової олії і етиленоксиду, що постачається Sigma Chemical Co., Сент-Луїс, Міссурі) (наприклад, 5% Cremophor EL/5% етанолу/90% фізіологічного розчину, 10% Cremophor EL/90% фізіологічного розчину або 50% Cremophor EL/50% етанолу), пропіленгліколь (наприклад, 40% пропіленгліколю/10% етанолу/50% води), поліетиленгліколь (наприклад, 40% PEG 400/60% фізіологічного розчину) і спирт (наприклад, 40% етанолу/60% води). Переважним фармацевтичним носієм є поліетиленгліколь, як наприклад, PEG 400, і конкретно композиція, що містить 40% PEG 400 і 60% води або фізіологічного розчину. Вибір носія буде частково визначатися конкретною обраною сполукою, а також конкретним способом, що використовується для введення композиції. Відповідно, існує широкий спектр придатних складів фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом.

Наступні склади для перорального, аерозольного, парентерального, підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, внутрішньом'язового, інтратекального, інтраперитонеального, ректального і вагінального введення є винятково ілюстративними, а не обмежувальними.

Фармацевтичні композиції можна вводити парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, підшкірно, внутрішньошкірно, інтратекально або внутрішньом'язово. Таким чином, у даному винаході передбачені композиції для парентерального введення, які містять розчин сполуки згідно з даним винаходом, розчиненої або суспендованої у прийнятному носії, що є придатним для парентерального введення, у тому числі водні та неводні, ізотонічні стерильні ін'єкційні розчини.

Загалом вимоги до ефективних фармацевтичних носіїв для парентеральних композицій

добре відомі звичайним фахівцям у даній галузі. Див. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), і *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986). Такі композиції включають розчини, що містять антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби та розчинні речовини, що

5 приводять склад в ізотонічний стан з кров'ю очікуваного реципієнту, а також водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендувальні засоби, солюбілізатори, згущувачі, стабілізатори і консерванти. Сполуку можна вводити у фізіологічно прийнятному розріджувачі у фармацевтичному носії, як наприклад, стерильна рідина або суміш рідин, що включають воду, фізіологічний розчин, водні розчини декстрази і споріднених цукрів, спирт, як наприклад,

10 етанол, ізопропанол (наприклад, при місцевих застосуваннях) або гексадециловий спирт, гліколі, як наприклад, пропіленгліколь або поліетиленгліколь, диметилсульфоксид, кеталі гліцерину, як наприклад, 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-метанол, етери, як наприклад, полі(етиленгліколь) 400, масло, жирну кислоту, естер жирної кислоти, або гліцерид, або ацетильований гліцерид жирної кислоти, з додаванням або без додавання фармацевтично

15 прийнятної поверхнево-активної речовини, як наприклад, мило або детергент, суспендувальний засіб, як наприклад, пектин, карбомери, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або карбоксиметилцелюлоза, або емульгувальні засоби і інші фармацевтичні допоміжні речовини.

Масла, що застосовуються у складах для парентерального введення, включають нафтове, масла тваринного походження, рослинне масло та синтетичні масла. Конкретні приклади масел,

20 що застосовуються у таких складах, включають арахісове, соєве, кунжутне, бавовняне, кукурудзяне, оливкове, вазелінове та мінеральне масло. Придатні для застосування у складах для парентерального введення жирні кислоти включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту та ізостеаринову кислоту. Етилолеат та ізопропілміристат є прикладами придатних естерів жирних кислот.

Придатні мила для застосування у складах для парентерального введення включають солі жирних кислот і лужних металів, амонієві та триетаноламінові солі, та придатні детергенти включають (а) катіонні детергенти, такі як наприклад, галогеніди диметилдіалкіламонію і галогеніди алкілпіридинію, (b) аніонні детергенти, такі як, наприклад, алкіл-, арил- і олефінсульфонати, алкіл-, олефін- і моногліцеридсульфат, сульфати етерів і сульфосукцинати,

30 (c) неіонні детергенти, такі як наприклад, оксиди амінів жирного ряду, алканоламіди жирних кислот і співполімери поліоксиетилену і поліпропілену, (d) амфотерні детергенти, такі як наприклад, алкіл-β-амінопропіонати і четвертинні амонієві солі 2-алкіл-імідазоліну, а також (e) їх суміші.

Склади для парентерального введення будуть, як правило, містити від приблизно 0,5% або

35 менше до приблизно 25% або більше за вагою сполуки згідно з даним винаходом у розчині. Можна використовувати консерванти і буфери. Для мінімізації або усунення подразнення у місці ін'єкції такі композиції можуть містити один або більше неіонних поверхнево-активних речовин із гідрофільно-ліпофільним балансом (HLB) від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини в таких складах буде, як правило, знаходитись у діапазоні від

40 приблизно 5% до приблизно 15% за вагою. Придатні поверхнево-активні речовини включають естери поліетиленсорбітану і жирної кислоти, як наприклад, сорбітанмоноолеат, і високомолекулярні продукти приєднання етиленоксиду до гідрофобної основи, що утворені шляхом конденсації пропіленоксиду з пропіленгліколем. Склади для парентерального введення можуть бути представлені в однодозових або багатодозових герметизованих контейнерах, як

45 наприклад, ампули і флакони, і можуть зберігатись у висушеному за допомогою заморожування (ліофілізованому) стані, що потребує лише додавання стерильного рідкого допоміжного засобу, наприклад, води, для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Приготовлені для негайного прийому ін'єкційні розчини і суспензії можна одержувати з стерильних порошків, гранул і таблеток.

Склади для місцевого застосування, у том числі такі, що застосовуються для трансдермального вивільнення лікарського засобу, добре відомі фахівцям у даній галузі та в контексті даного винаходу є придатними для нанесення на шкіру.

Придатні для перорального введення складки можуть складатись із (а) рідких розчинів, як наприклад, із ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом, розчиненої у розріджувачах, як наприклад, вода, фізіологічний розчин або апельсиновий сік; (b) капсул, саше, таблеток, льодяників і троше, при цьому в кожному міститься попередньо визначена кількість

55 сполуки згідно з даним винаходом у вигляді твердих речовин або гранул; (c) порошків; (d) суспензій у відповідній рідині та (e) придатних емульсій. Рідкі складки можуть включати розріджувачі, як наприклад, воду і спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт і поліетиленові спирти, або з додаванням, або без додавання фармацевтично прийнятних поверхнево-активної

60

речовини, суспендувального засобу або емульгувального засобу. Форми у вигляді капсул можуть знаходитись у стандартній желатиновій оболонці твердого або м'якого типу і при цьому містити, наприклад, поверхнево-активні речовини, змащувальні речовини та інертні наповнювачі, як наприклад, лактоза, сахароза, фосфат кальцію і кукурудзяний крохмаль.

5 Таблетовані форми можуть включати одне або більше з лактози, сахарози, маніту, кукурудзяного крохмалю, картопляного крохмалю, альгінової кислоти, мікрокристалічної целюлози, камеді, желатину, гуарової камеді, колоїдного діоксиду кремнію, кроскармелози натрію, тальку, стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату цинку, стеаринової кислоти та інших допоміжних засобів, барвників, розріджувачів, буферних засобів, розпушувачів, зволожувальних засобів, консервантів, ароматизуючих засобів і сумісних у фармакологічному сенсі допоміжних засобів. Форми у вигляді льодяників можуть включати інгредієнт-сполуку зі смаком, як правило, сахарозу і камедь або трагакант, а також пастилки, що містять сполуку згідно з даним винаходом в інертній основі, як наприклад, желатин і гліцерин або сахароза і камедь, емульсії, гелі тощо, що містять окрім сполуки згідно з даним винаходом допоміжні засоби, які відомі з рівня техніки.

Сполука згідно з даним винаходом окремо або в комбінації з іншими придатними компонентами може бути складена в аерозольні склади, що підлягають введенню шляхом інгаляції. Сполука або епімер згідно з даним винаходом переважно поставляється у тонкодисперсній формі разом з поверхнево-активною речовиною і пропелентом. Типові відсоткові вмісти сполук згідно з даним винаходом можуть складати від приблизно 0,01% до приблизно 20% за вагою, переважно від приблизно 1% до приблизно 10% за вагою. Відомо, що поверхнево-активна речовина повинна бути нетоксичною і переважно розчинною у пропеленті. Прикладами таких поверхнево-активних речовин є естери або неповні естери жирних кислот, що містять від 6 до 22 атомів вуглецю, як наприклад, капронова, октанова, лауринова, пальмітинова, стеаринова, лінолева, ліноленова, олеостерова і олеїнова кислоти, з аліфатичним багатоатомним спиртом або його циклічним ангідридом. Можна використовувати змішані естери, як наприклад, змішані або природні гліцериди. Поверхнево-активна речовина може складати від приблизно 0,1% до приблизно 20% за вагою композиції, переважно від приблизно 0,25% до приблизно 5%. Композиція врівноважується стандартним пропелентом. За необхідності можна також включати носій, наприклад, лецитин, для інтраназальної доставки. Дані аерозольні склади можна помістити в прийнятні пропеленти, що знаходяться під тиском, як наприклад, дихлордифторметан, пропан, азот тощо. Вони також можуть бути складені у вигляді лікарських форм для препаратів, які не знаходяться під тиском, як наприклад, в аерозольному інгаляторі або розпилювачі. Такі склади для розпилювання можна використовувати для розпилення на слизову оболонку.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути складені в супозиторії шляхом змішування з рядом основ, як наприклад, емульгувальні основи або водорозчинні основи. Склади, які є придатними для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пінок або складів для розпилення, що містять окрім інгредієнта-сполуки відповідні носії, які відомі з рівня техніки.

Концентрація сполуки у фармацевтичних складах може знаходитись у діапазоні, наприклад, від менше приблизно 1% до приблизно 10%, від приблизно не менше 20% до приблизно 50% або більше за вагою і може бути переважно вибрана в залежності від об'ємів рідин та їхніх в'язкостей відповідно до вибраного конкретного шляху введення.

45 Наприклад, типова фармацевтична композиція для внутрішньовенної інфузії може бути складена таким чином, щоб містити 250 мл стерильного розчину Рінгера і 100 мг щонайменше однієї сполуки згідно з даним винаходом. Сучасні способи одержання сполук згідно з даним винаходом для парентерального введення будуть відомі або очевидні для фахівців у даній галузі і детально описані, наприклад, в Remington's Pharmaceutical Science (17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Звичайному фахівцю у даній галузі буде зрозуміло, що крім описаних вище фармацевтичних композицій сполука згідно з даним винаходом може бути складеною у вигляді комплексів включення, як наприклад, комплекси включення на основі циклодекстрину, або у вигляді ліпосом. Ліпосоми можуть призначатися для цілеспрямованої дії сполуки згідно з даним винаходом на конкретну тканину, як наприклад, лімфоїдна тканина або ракові клітини печінки. Також ліпосоми можна використовувати для збільшення періоду напіввиведення сполуки згідно з даним винаходом. Безліч способів одержання ліпосом є доступними, як описано, наприклад, в Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980) і патентах США №№ 4235871, 4501728, 4837028 і 5019369.

60 Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити у дозі, що є достатньою для лікування

захворювання, стану або розладу. Такі дози відомі з рівня техніки (см., наприклад, в Physicians' Desk Reference (2004)). Сполуки також можна вводити з застосуванням методик, як такі, що описані, наприклад, в Wasserman et al., Cancer, 36, pp. 1258-1268 (1975) і Physicians' Desk Reference, 58th ed., Thomson PDR (2004).

Придатні дози та схеми дозування можна визначити за допомогою загальноприйнятих методик визначення діапазону терапевтичних доз, які відомі звичайному фахівцю у даній галузі. Як правило, лікування починають із менших дозувань, які менше оптимальної дози сполуки згідно з даним винаходом. Потім дозування підвищують шляхом невеликих додавань до досягнення оптимального ефекту за даних обстав. У способі згідно з даним винаходом може передбачатися введення від приблизно 0,1 мкг до приблизно 50 мг щонайменше однієї сполуки згідно з даним винаходом на кг ваги тіла індивідууму. Для пацієнта вагою 70 кг зазвичай будуть використовувати дозування від приблизно 10 мкг до приблизно 200 мг сполуки згідно з даним винаходом в залежності від фізіологічної реакції пацієнта.

Як приклад і не обмежуючи даний винахід, доза фармацевтично активного(активних) засобу(засобів), який(які) описаний(описані) у даному документі для способів лікування або попередження захворювання або стану, що описані вище, може складати від приблизно 0,001 до приблизно 1 мг/кг ваги тіла суб'єкта на добу, наприклад, приблизно 0,001 мг, 0,002 мг, 0,005 мг, 0,010 мг, 0,015 мг, 0,020 мг, 0,025 мг, 0,050 мг, 0,075 мг, 0,1 мг, 0,15 мг, 0,2 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг або 1 мг/кг ваги тіла на добу. Доза фармацевтично активного(активних) засобу(засобів), який(які) описаний(описані) у даному документі для описаних способів, може складати від приблизно 1 до приблизно 1000 мг/кг ваги тіла суб'єкта, що підлягає лікуванню, на добу, наприклад, приблизно 1 мг, 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 0,020 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг або 1000 мг/кг ваги тіла на добу.

Іншим аспектом даного винаходу є забезпечення способу лікування або попередження розладу, який є чутливим до інгібування активності PI3K, у ссавця, що страждає від нього, який включає введення ссавцю, що має потребу в такому лікуванні, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Іншим аспектом даного винаходу є забезпечення способу лікування або попередження розладу, який є чутливим до інгібування активності PI3K, у ссавця, що страждає від нього, який включає введення ссавцю, що має потребу в такому лікуванні, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її таутомерної форми, її стереоізомеру або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікуванні або попередженні розладу, який є чутливим до інгібування активності PI3K, у ссавця, що страждає від нього.

Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікуванні або попередженні розладу, який є чутливим до інгібування активності PI3K, у ссавця, що страждає від нього, де вказаний розлад являє собою рак, розлади, пов'язані з запаленнями, або аутоімунні розлади.

Інгібітори PI3K, що представлені у даному документі, можуть бути використані для лікування захворювань і/або розладів, які включають без обмеження рак, розлади, пов'язані з запаленнями, або аутоімунні розлади. Інгібітори PI3K, що згадуються у даному документі, можуть бути використані як окремі засоби і/або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Види раку, які можна лікувати і/або попереджати за допомогою інгібіторів PI3K, включають без обмеження гострий мієлолейкоз, рак тимусу, головного мозку, легень, плоскоклітинний рак, рак шкіри, ока, ретинобластому, інтраокулярну меланому, рак ротової порожнини і ротоглотки, сечового міхура, шлунково-кишкового тракту, шлунку, підшлункової залози, сечового міхура, молочної залози, шийки матки, голови, шиї, ренальний рак, рак нирки, печінки, яєчників, передміхурової залози, колоректальний рак, рак стравоходу, яєчка, гінекологічний рак, рак щитовидної залози, CNS, PNS, СНІД-асоційований рак (наприклад, лімфому і саркому Капоші) або рак, викликаний вірусами. У деяких варіантах здійснення вказаний спосіб відноситься до лікування гіперпроліферативного порушення, що не є злоякісним, як наприклад, доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), рестеноз або порушення, пов'язане з передміхуровою залозою (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (BPH)).

У деяких варіантах здійснення у даному розкритті передбачений спосіб лікування гіперпроліферативного розладу у суб'єкта, який включає введення вказаному суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятих солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків та ізотопно мічених похідних) або фармацевтичних композицій, що передбачені у даному документі. У

деяких варіантах здійснення вказаний спосіб відноситься до лікування раку, як наприклад, гострий мієлолейкоз, рак тимусу, головного мозку, легень, плоскоклітинний рак, рак шкіри, ока, ретинобластома, інтраокулярна меланома, рак ротової порожнини і ротоглотки, сечового міхура, шлунково-кишкового тракту, шлунку, підшлункової залози, сечового міхура, молочної залози, шийки матки, голови, шиї, ренальний рак, рак нирки, печінки, яєчників, передміхурової залози, колоректальний рак, рак стравоходу, яєчка, гінекологічний рак, рак щитовидної залози, CNS, PNS, СНІД-асоційований рак (наприклад, лімфому і саркому Капоші) або рак, що викликаний вірусами. У деяких варіантах здійснення вказаний спосіб відноситься до лікування гіперпроліферативного розладу, що відрізняється від раку, як наприклад, доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), рестеноз або розлад, який пов'язаний з передміхуровою залозою (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (BPH)).

Пацієнти, яких можна лікувати за допомогою сполук або їхньої фармацевтично прийнятної форми (наприклад, за допомогою фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків та ізотопно мічених похідних) або за допомогою фармацевтичних композицій, що передбачені в даному документі, згідно зі способами, які передбачені в даному документі, включають, наприклад, без обмеження пацієнтів, у яких діагностували наступні захворювання: псоріаз; рестеноз; атеросклероз; BPH; рак молочної залози, як наприклад, внутрішньопротокова карцинома у тканині протоків в молочній залозі, медулярні карциноми, колоїдні карциноми, тубулярні карциноми та рак молочної залози, що пов'язаний із запаленнями; рак яєчників, у тому числі епітеліальні пухлини яєчників, як наприклад, аденокарцинома в яєчнику і аденокарцинома, яка поширилась від яєчника в черевну порожнину; рак матки; рак шийки матки, як наприклад, аденокарцинома в епітелії шийки матки, у тому числі плоскоклітинна карцинома і аденокарциноми; рак передміхурової залози, як наприклад, рак передміхурової залози, що вибраний із наступного: аденокарцинома або аденокарцинома, яка поширилась до кістки; рак підшлункової, як наприклад, епітеліоїдна карцинома у тканині протоки підшлункової залози і аденокарцинома в протоці підшлункової залози; рак сечового міхура, як наприклад, перехідно-клітинна карцинома в сечовому міхурі, уротеліальні карциноми (перехідно-клітинні карциноми), пухлини в уротеліальних клітинах, які вистилають сечовий міхур, плоскоклітинні карциноми, аденокарциноми, і види дрібноклітинного раку; лейкоз, як наприклад, гострий мієлолейкоз (AML), гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, волосатоклітинний лейкоз, мієлодисплазія, мієлопроліферативні розлади, NK-клітинний лейкоз (наприклад, новоутворення з бластних плазмцитотидних дендритних клітин), гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), мастоцитоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), множинна мієлома (MM) і синдром мієлодисплазії (MDS); рак кісток; рак легень, як наприклад, недрібноклітинний рак легень (NSCLC), який поділяється на плоскоклітинні карциноми, аденокарциноми і великоклітинні недиференційовані карциноми, і дрібноклітинний рак легень; рак шкіри, як наприклад, базальноклітинна карцинома, меланома, плоскоклітинна карцинома і актинічний кератоз, що являє собою стан шкіри, який іноді розвивається у плоскоклітинну карциному; ретинобластома ока; меланома шкіри або інтраокулярна меланома (меланома ока) ; первинний рак печінки (рак, який починається у печінці); рак нирки; рак щитовидної залози, як наприклад, папілярний, фолікулярний, медулярний і анапластичний; лімфома, як наприклад, дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома, В-клітинна імунобластна лімфома, NK-клітинна лімфома (наприклад, новоутворення з бластних плазмцитотидних дендритних клітин) і дрібноклітинна лімфома з нерозсіченими ядрами; саркома Капоші; види раку, що викликаються вірусами, у тому числі рак, який викликається вірусом гепатиту В (HBV), вірусом гепатиту С (HCV), і гепатоклітинна карцинома; лейкоз/лімфома, що викликається лімфотропним вірусом 1 типу людини (HTLV-1), і Т-клітинний лейкоз/лімфома дорослих; і рак, який викликається папіломавірусом людини (HPV), і рак шийки матки; види раку центральної нервової системи (CNS), як наприклад, первинна пухлина головного мозку, яка включає гліоми (астроцитому, анапластичну астроцитому або мультиформну гліобластому), олігодендрогліому, епендимому, менінгіому, лімфому, шваному і медулобластому; види раку периферичної нервової системи (PNS), як наприклад, нейроми слухового нерву і злоякісна пухлина оболонки периферичних нервів (MPNST), у тому числі нейрофіброми і шваноми, злоякісна фіброцитома, злоякісна фіброзна гістіоцитоксантома, злоякісна менінгіома, злоякісна мезотеліома і злоякісна змішана пухлина Мюлера; рак ротової порожнини і ротоглотки, як наприклад, гіпофарингіальний рак, рак гортані, рак носоглотки і рак ротоглотки; рак шлунку, як наприклад, лімфоми, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту і карциноїдні пухлини; рак яєчка, як наприклад, ембріонально-клітинні пухлини (GCT), які включають семіноми і несеміомні пухлини і стромальні пухлини статевої залози, що включають пухлини з клітин Лейдига і пухлини з клітин Сертолі; рак тимусу, як наприклад, тимомми,

карциноми тимусу, хворобу Ходжкіна, карциноїди неходжкінської лімфоми або карциноїдні пухлини; ректальний рак і рак товстої кишки.

Ілюстративні стани, що пов'язані з запаленнями, включають без обмеження запалення, пов'язане з акне, анемію (наприклад, апластичну анемію, гемолітичну аутоімунну анемію), астму, артеріїт (наприклад, поліартеріїт, артеріїт скроневих артерій, вузликовий периартеріїт, синдром Такаясу), артрит (наприклад, кристалічний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, загострення подагри, подагричний артрит, реактивний артрит, ревматоїдний артрит і артрит Рейтера), анкілозуючий спондиліт, амілоз, бічний аміотрофічний склероз, аутоімунні захворювання, алергії або алергічні реакції, атеросклероз, бронхіт, бурсит, хронічний простатит, кон'юнктивіт, хвороба Шагаса, хронічне обструктивне захворювання легень, дерматоміозит, дивертикуліт, діабет (наприклад, цукровий діабет I типу, цукровий діабет 2 типу), стан шкіри (наприклад, псоріаз, екзему, опіки, дерматит, свербіж (коросту)), ендометріоз, синдром Гіена-Барре, інфекцію, ішемічну хворобу серця, хворобу Кавасакі, гломерулонефрит, гінгівіт, гіперстезію, головні болі (наприклад, головні болі, що являють собою мігрень, головні болі напруження), непрохідність кишечника (наприклад, післяопераційну непрохідність кишечника і непрохідність кишечника під час сепсису), ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, інтерстиціальний цистит (больовий синдром сечового міхура), розлад шлунково-кишкового тракту (наприклад, вибраний із пептичних виразок, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних розладів шлунково-кишкового тракту (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (GORD або її синдрому GERD), запального захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, коліту відключеної кишки, синдрому Бехчета, недиференційованого коліту) і синдрому подразненого кишечника (IBS)), вовчак, множинний склероз, кільцеподібну склеродермію, тяжку міастенію, ішемію міокарду, нефротичний синдром, звичайну пухирчатку, перніціозну анемію, пептичні виразки, поліміозит, первинний біліарний цироз, нейрозапалення, що пов'язане з розладами мозкової активності (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона і хвороба Альцгеймера), простатит, хронічне запалення, яке пов'язане з радіаційним ураженням черепа, запалювальне захворювання тазових органів, ревматичну поліміалгію, реперфузійне ураження, регіонарний ентерит, ревматичну лихоманку, системний червоний вовчак, склеродермію, склеродому, саркоїдоз, спондилоартропатії, синдром Шегрена, тиреоїдит, відторгнення при трансплантації, тендиніт, травму або пошкодження (наприклад, обмороження, що викликане хімічними подразниками, токсинами, рубцювання, опіки, фізичне пошкодження), васкуліт, вітиліго і гранулематоз Вегенера. У конкретних варіантах здійснення розлад, пов'язаний з запаленнями, вибраний із артриту (наприклад, ревматоїдного артриту), запального захворювання кишечника, синдрому подразненого кишечника, астми, псоріазу, ендометріозу, інтерстиціального циститу і простатиту. У конкретних варіантах здійснення стан, пов'язаний з запаленнями, являє собою гострий стан, пов'язаний з запаленнями (як наприклад, запалення в результаті інфекції). У конкретних варіантах здійснення стан, пов'язаний з запаленнями, являє собою хронічний стан, пов'язаний з запаленнями (наприклад, стан в результаті астми, артриту і запального захворювання кишечника). Сполуки можуть також бути застосовані в лікуванні запалення, пов'язаного з травмою та незапальною міалгією.

Імунні розлади, як наприклад, аутоімунні розлади, включають без обмеження артрит (у тому числі ревматоїдний артрит, спондилоартропатії, подагричний артрит, дегенеративні захворювання суглобів, як наприклад, остеоартрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, анкілозуючий спондиліт, недиференційований спондиліт, синдром Бехчета, гемолітичні аутоімунні анемії, множинний склероз, бічний аміотрофічний склероз, амілоз, гострий плечокистевий синдром, псоріатичний і ювенільний артрит), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхіт, тендиніт, бурсит, стан шкіри (наприклад, псоріаз, екзему, опіки, дерматит, свербіж (коросту)), енурез, еозинофільне захворювання, розлад шлунково-кишкового тракту (наприклад, вибраний із пептичних виразок, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних розладів шлунково-кишкового тракту (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (GORD або її синдрому GERD), запального захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, коліту відключеної кишки, синдрому Бехчета, недиференційованого коліту) і синдрому подразненого кишечника (IBS)), рецидивуючий поліхондрит (наприклад, атрофічний поліхондрит і системну поліхондромаліацію), і розлади, що викликані підвищенням гастропрокінетичного засобу

(наприклад, непрохідність кишківника, післяопераційна непрохідність кишківника і непрохідність кишківника під час сепсису; гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (GORD або її синдром GERD); еозинофільний езофагіт, гастропарез, як наприклад, гастропарез при діабеті; непереносимості харчових продуктів і харчові алергії та інші функціональні розлади кишківника, як наприклад, невиразкова диспепсія (NUD) і біль у грудях несерцевого походження (NCCP, у тому числі запалення реберних хрящів)). У конкретних варіантах здійснення передбачений спосіб лікування запальних або аутоімунних захворювань, що включає введення суб'єкту (наприклад, ссавцю) терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно мічених похідних) або фармацевтичних композицій, що передбачені у даному документі.

Іншим аспектом даного винаходу є забезпечення сполуки формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у лікуванні або попередженні розладу, який є чутливим до інгібування активності $PI3K\gamma$ і $PI3K\delta$, у ссавця, що страждає від нього.

Додатковим аспектом даного винаходу є забезпечення сполуки формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у лікуванні або попередженні розладу, який є чутливим до інгібування активності $PI3K\gamma$ і $PI3K\delta$, у ссавця, що страждає від нього, де вказаний розлад являє собою рак, розлади, пов'язані з запаленнями, або аутоімунні розлади.

Ще одним аспектом даного винаходу є забезпечення сполуки формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомера або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у лікуванні або попередженні розладу, який є чутливим до інгібування активності $PI3K\delta$, у ссавця, що страждає від нього.

Додатковим аспектом даного винаходу є забезпечення сполуки формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у лікуванні або попередженні розладу, який є чутливим до інгібування активності $PI3K\delta$, у ссавця, що страждає від нього, де вказаний розлад являє собою рак, розлади, пов'язані з запаленнями, або аутоімунні розлади.

Використовувані у даному документі терміни «лікувати», «попереджувати», «зменшувати інтенсивність» і «інгібувати», а також споріднені до них слова необов'язково на 100% означають або мають на увазі лікування, попередження, зменшення інтенсивності або інгібування. Точніше, існують різні ступені лікування, попередження, зменшення інтенсивності і інгібування, які відомі будь-якому звичайному фахівцю у даній галузі, як такі, що мають потенційну користь або терапевтичний ефект. У зв'язку з цим, розкриті способи можуть забезпечувати будь-яку ступінь будь-якого рівня лікування, попередження, зменшення інтенсивності або інгібування розладу у ссавця. Наприклад, розлад, у тому числі його симптоми або стани, можна зменшити, наприклад, на 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% або 10%. Крім того, лікування, попередження, зменшення інтенсивності або інгібування, що забезпечуються за допомогою способу згідно з даним винаходом, можуть включати лікування, попередження, зменшення інтенсивності або інгібування одного або більше станів або симптомів розладу, наприклад, раку. Крім того, для цілей, що передбачені у даному документі, «лікування», «попередження», «зменшення інтенсивності» або «інгібування» можуть охоплювати затримку прояву розладу або його симптому або стану.

Терміни «ефективна кількість» або «терапевтично ефективна кількість», застосовувані у даному документі, відносяться до достатньої кількості засобу або сполуки, що підлягає введенню, яка буде послаблювати до певної міри один або більше симптомів захворювання або стану, що підлягає лікуванню. У деяких варіантах здійснення результатом є зниження та/або полегшення ознак, симптомів або причин захворювання або будь-яка інша бажана зміна біологічної системи. Наприклад, «ефективна кількість» для терапевтичних застосувань являє собою кількість композиції, що містить сполуку, які розкриті у даному документі, необхідну для забезпечення значного клінічно значущого зниження симптомів захворювання. У деяких варіантах здійснення відповідну «ефективну» кількість у будь-якому окремому випадку визначають із застосуванням методик, як наприклад, дослідження з підвищенням дози.

Згідно з даним винаходом термін «суб'єкт» включає «тварину», яка, у свою чергу, передбачає ссавця, наприклад, без обмеження з ряду Rodentia, як наприклад, миші, і з ряду Lagomorpha, як наприклад, кролики. В одному аспекті ссавці відносяться до ряду Carnivora, у тому числі до Felines (кішки) і до Canines (собаки). В іншому аспекті ссавці відносяться до ряду Artiodactyla, у тому числі до Bovines (корови) і до Swine (свині), або до ряду Perssodactyla, у тому числі до Equines (коні). У додатковому аспекті ссавці відносяться до ряду Primates, Ceboids

або Simoids (мавпи), або до ряду Anthropoids (люди і людиноподібні мавпи). У ще одному аспекті ссавець являє собою людину.

Термін «пацієнт» охоплює ссавців і тварин, відмінних від ссавців. Приклади ссавців включають без обмеження будь-якого члена класу ссавців: людей, приматів, що не відносяться до людиноподібних, як наприклад, шимпанзе та інші людиноподібні мавпи, і видів мавп; сільськогосподарських тварин, як наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, кози, свині; домашні тварини, як наприклад, кролики, собаки і кішки; лабораторні тварини, у тому числі гризуни, як наприклад, щури, миші та морські свинки тощо. Приклади тварин, відмінних від ссавців, включають без обмеження птахів, риб тощо. В одному варіанті здійснення передбачених у даному документі способів і композицій ссавцем є людина.

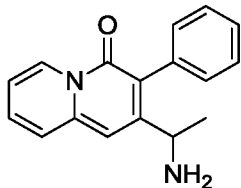
Іншим аспектом даного винаходу є забезпечення фармацевтичної композиції на основі сполуки формули I у комбінації щонайменше з одним іншим відомим протираковим засобом або фармацевтично прийнятною сіллю вказаного засобу.

У тексті використані наступні скорочення: DMSO-d₆: гексадейтеродиметилсульфоксид; DMF: N,N-диметилформамід, THF: тетрагідрофуран, J: константа взаємодії в одиницях Гц, HOBt: гідроксibenзотриазол, pTsOH, p-TSA: п-толуолсульфонова кислота, NBS: N-бромсукцинімід, MeOH: метанол, EtOH: етанол, HCl: хлороводнева кислота, TEA: триетиламін, PPA: поліфосфорна кислота, CDI: 1,1'-карбонілдіімідазол, DIAD: діізопропілазодикарбоксилат, HATU: гексафторфосфат 1-[біс(диметіламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду, DIPEA: N,N-діізопропілетиламін.

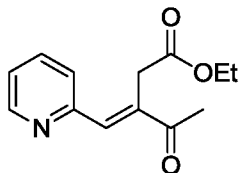
У наступних прикладах додатково проілюстрований спосіб одержання сполук, що наведені у формулі I; однак, приклади не слід розглядати як такі, що обмежують будь-яким чином обсяг даного винаходу.

Приклади

Приклад 1. Одержання 2-(1-аміноетил)-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону



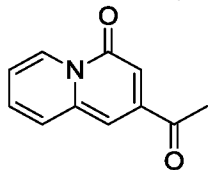
Стадія-1. Етил-4-оксо-3-(піридин-2-ілметиле́н)пентаноат



До перемішаного розчину етил-3-(діетоксифосфорил)-4-оксопентаноату (14,39 г, 51,3 ммоль) і піколінальдегіду (5 г, 46,7 ммоль) у етанолі додавали етоксид натрію (4,76 г, 70,0 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім нагрівали при 50°C протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і одержаний в результаті залишок екстрагували за допомогою DCM (3 X 200 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 200 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 10% етилацетату-гексану як елюента з одержанням етил-4-оксо-3-(піридин-2-ілметиле́н)пентаноату (7,4 г, вихід 68,0%).

Маса/заряд 234.

Стадія-2. 2-Ацетил-4H-хінолізин-4-он

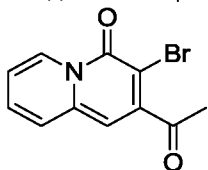


Перемішуваний розчин етил-4-оксо-3-(піридин-2-ілметиле́н)пентаноату (1,7 г, 7,29 ммоль) і pTsOH (0,139 г, 0,729 ммоль) у ксилені (75 мл) нагрівали при 140°C протягом 2 год. Розчинник видаляли з реакційної суміші при зниженому тиску, потім одержаний в результаті залишок розводили холодною водою і екстрагували за допомогою DCM (2 X 200 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 200 мл), висушували над безводним Na₂SO₄,

фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 2% MeOH-DCM як елюента з одержанням 2-ацетил-4Н-хінолізин-4-ону (1,205 г, вихід 88%).

Маса/заряд 188.

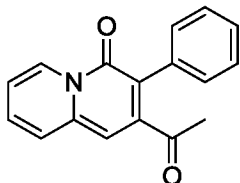
5 Стадія-3. 2-Ацетил-3-бром-4Н-хінолізин-4-он



До перемішаного розчину 2-ацетил-4Н-хінолізин-4-ону (1,5 г, 8,01 ммоль) в CCl₄ (30 мл) додавали NBS (1,426 г, 8,01 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували за допомогою DCM (2 X 100 мл), об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 25% етилацетату-гексану як елюента з одержанням 2-ацетил-3-бром-4Н-хінолізин-4-ону (1,52 г, вихід 71,3%).

Маса/заряд 266, 268.

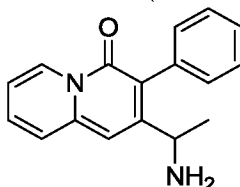
15 Стадія-4. 2-Ацетил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он



До перемішаного розчину 2-ацетил-3-бром-4Н-хінолізин-4-ону (1,59 г, 5,98 ммоль), фенілборонової кислоти (0,874 г, 7,17 ммоль) і Na₂CO₃ (1,900 г, 17,93 ммоль) у суміші вода:етанол:толуол (30 мл, 1:2:2) додавали тетракіс паладію (0,345 г, 0,299 ммоль) при продуванні азотом протягом 15 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 12 год. Розчинник випарювали з реакційної суміші і залишок очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 25% етилацетату-гексану як елюента з одержанням 2-ацетил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (1,45 г, вихід 92%).

Маса/заряд 264.

25 Стадія-5. 2-(1-Аміноетил)-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он



До перемішаного розчину 2-ацетил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (1,45 г, 5,51 ммоль) у ізопропоксиді титану (9,68 мл, 33,0 ммоль) додавали (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,667 г, 5,51 ммоль) при 0°C. Потім реакційну суміш нагрівали за 100°C протягом 12-18 год. Реакційну суміш екстрагували за допомогою DCM і випарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок розчиняли в MeOH і охолоджували до -78°C, потім додавали NaBH₄ (0,833 г, 22,03 ммоль) і перемішували при -10°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом і холодною водою. Органічний шар відділяли і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки, яку потім перемішували в діоксані-HCl (4 М, 10 мл) протягом 15 хвилин. Підвищували основність реакційної суміші за допомогою бікарбонату натрію і екстрагували в етилацетаті (3 X 200 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 200 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 4-6% MeOH-DCM як елюента з одержанням 2-(1-аміноетил)-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (402 мг, вихід 27,6%).

Маса/заряд 265.

Приклад 2.

Наступні проміжні сполуки одержували із застосуванням процедури, що описана у прикладі 1, з відповідними змінами реагентів і умов реакції.

45 2-(1-Аміноетил)-3-(3-фторфеніл)-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 283.

2-(1-Аміноетил)-7-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 279.

2-(1-Аміноетил)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4Н-хінолізин-4-он

5 Маса/заряд 301.

2-(1-Аміноетил)-7-фтор-3-(м-толіл)-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 297.

2-(1-Аміноетил)-7-фтор-3-(3-фтор-5-метилфеніл)-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 315.

10 2-(1-Аміноетил)-7-фтор-3-(3-(трифторметокси)феніл)-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 367.

2-(1-Аміноетил)-7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 301.

2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4Н-хінолізин-4-он

15 Маса/заряд 319.

2-(1-Амінопропіл)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 297.

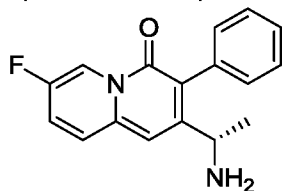
2-(1-Амінопропіл)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 315.

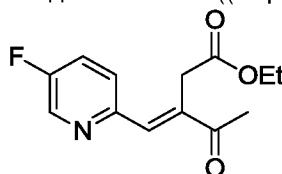
20 2-(1-Аміноетил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 283.

Приклад 3. Одержання (S)-2-(1-аміноетил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону



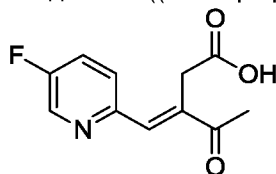
Стадія-1. Етил-3-((5-фторпіридин-2-іл)метил)-4-оксопентаноат



25 До перемішаного розчину етил-3-(діетоксифосфорил)-4-оксопентаноату (224 г, 799 ммоль) і 5-фторпіколінальдегіду (100 г, 799 ммоль) у THF (250 мл) додавали розчин K_2CO_3 (122 г, 879 ммоль) в воді (250 мл) при кімнатній температурі та нагрівали при 45°C протягом 3-4 год. Реакційну суміш повільно виливали в охолоджену за допомогою льоду воду (2000 мл) при обробці ультразвуком. Осаджений твердий продукт фільтрували і висушували під вакуумом з одержанням етил-3-((5-фторпіридин-2-іл)метил)-4-оксопентаноату (135 г, вихід 67,2%).

Маса/заряд 252.

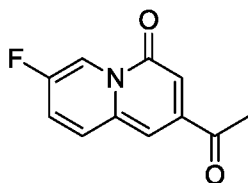
Стадія-2. 3-((5-Фторпіридин-2-іл)метил)-4-оксопентанова кислота



35 До перемішаного розчину етил-3-((5-фторпіридин-2-іл)метил)-4-оксопентаноату (134 г, 533 ммоль) у суміші THF:вода:MeOH (2:2:1, 500 мл) додавали гідроксид літію (24,2 г, 587 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і до залишку додавали воду (500 мл). Утворену таким чином суміш нейтралізували із застосуванням 1 н. розчину HCl, осаджений твердий продукт фільтрували і висушували під високим вакуумом з одержанням 3-((5-фторпіридин-2-іл)метил)-4-оксопентанової кислоти (110 г, вихід 92%).

Маса/заряд 224.

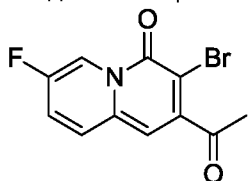
Стадія-3. 2-Ацетил-7-фтор-4Н-хінолізин-4-он



Перемішуваний розчин 3-((5-фторпіридин-2-іл)метилєн)-4-оксопєнтанової кислоти (109 г, 488 ммоль) у сухому DMF (300 мл) охолоджували до 0°C, до нього додавали EDC.HCl (112 г, 586 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали НОВТ (82 г, 537 ммоль) і TEA (102 мл, 733 ммоль) при даній температурі. Одержану в результаті реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Потім реакційну суміш виливали у воду з льодом, осаджений твердий продукт фільтрували, висушували під вакуумом з одержанням 2-ацетил-7-фтор-4Н-хінолізин-4-ону (90 г, вихід 90%).

Маса/заряд 206.

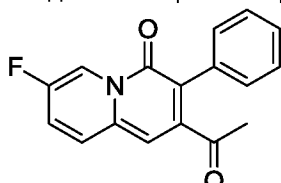
Стадія-4. 2-Ацетил-3-бром-7-фтор-4Н-хінолізин-4-он



До перемішуваного розчину 2-ацетил-7-фтор-4Н-хінолізин-4-ону (75 г, 366 ммоль) в DMF (400 мл) краплями додавали розчин NBS (65,1 г, 366 ммоль, 200 мл DMF) при 0-5°C і перемішували при 0-5°C протягом 15 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім реакційну суміш виливали в холодну воду; осаджений твердий продукт фільтрували і висушували під високим вакуумом з одержанням 2-ацетил-3-бром-7-фтор-4Н-хінолізин-4-ону (85 г, вихід 82%).

Маса/заряд 284, 286.

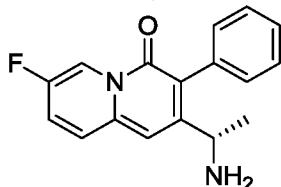
Стадія-5. 2-Ацетил-7-фтор-3-фєніл-4Н-хінолізин-4-он



До перемішуваного розчину 2-ацетил-3-бром-7-фтор-4Н-хінолізин-4-ону (85 г, 299 ммоль), фєнілборонової кислоти (39,8 г, 329 ммоль) і Na₂CO₃ (95 г, 897 ммоль) у суміші вода:етанол:толуол (750 мл, 1:2:2) додавали тетракіс(трифєнілфосфін)паладій(0) (8,63 г, 7,47 ммоль) при продуванні азотом протягом 10 хв. Потім реакційну суміш нагрівали при 85°C протягом 9 год. Розчинник видаляли з реакційної суміші при зниженому тиску і концентрат екстрагували етилацетатом (3 X 500 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 500 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт промивали 12% етилацетатом-гексаном з одержанням 2-ацетил-7-фтор-3-фєніл-4Н-хінолізин-4-ону (77 г, вихід 92%).

Маса/заряд 282.

Стадія-6. 2-(1-Аміноєтил)-7-фтор-3-фєніл-4Н-хінолізин-4-он



До перемішуваного розчину 2-ацетил-7-фтор-3-фєніл-4Н-хінолізин-4-ону (77 г, 273 ммоль) в ізопропоксиді титану(IV) (321 мл, 1095 ммоль) додавали (S)-2-метилпропан-2-сульфїнамід (38 г, 314 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 9 год. Реакційну суміш розводили за допомогою DCM (2 л), насиченого розчину NaCl (750 мл), води (1,5 л) і перемішували протягом 25 хв. при кімнатній температурі. Органічний шар відділяли і водний шар знов перемішували з DCM (3 X 500 мл). Об'єднаний органічний шар фільтрували через подушку з целїтом і шар промивали за допомогою DCM, потім об'єднаний фільтрат висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з

одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії, за допомогою якої одержували N-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (66 г, вихід 62,7%).

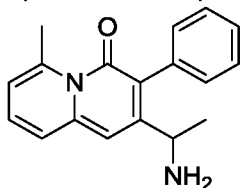
До перемішуваної суспензії NaBH_4 (6,35 г, 171,8 ммоль) у THF (500 мл) додавали N-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (66 г, 171,8 ммоль) при кімнатній температурі і реакційну суміш нагрівали при 45°C протягом 1-1,5 год. Реакційну суміш гасили розчином NH_4Cl і екстрагували за допомогою етилацетату (3 X 500 мл), об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (1 X 500 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-N-1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамиду.

У круглодонній колбі (S)-N-1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (66 г, 171 ммоль) поміщали у воду (330 мл) і нагрівали при 45°C, потім додавали 330 мл етанолу і нагрівали при 80°C протягом 10 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. із наступним охолодженням при 0-5°C протягом 1 год. Твердий продукт фільтрували і промивали охолодженою сумішшю вода-етанол (330 мл, 4:1) і висушували під високим вакуумом з одержанням чистого (S)-N-(S)-1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамиду (36 г, вихід 54,5%, чистота = 99,28%, хіральна чистота = 98,52%). Структуру підтверджували за допомогою рентгенівської дифрактометрії.

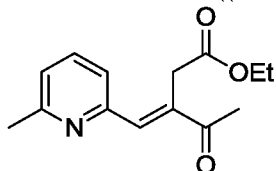
До перемішуваного розчину (S)-N-(S)-1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамиду (36 г, 93 ммоль) при 0°C повільно додавали розчин HCl у метанолі (140 мл, 421 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник видаляли із суміші при зниженому тиску, після чого підвищували основність залишку за допомогою насиченого розчину NaHCO_3 і екстрагували за допомогою етилацетату (5 X 300 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 100 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтого твердої сполуки (S)-2-(1-аміноетил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (23,6 г, вихід 90%).

Маса/заряд 283.

Приклад 4. Одержання 2-(1-аміноетил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону



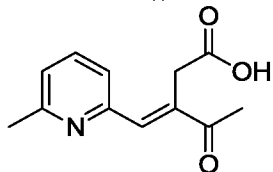
Стадія-1. Етил-3-((6-метилпіридин-2-іл)метилен)-4-оксопентаноат



До перемішуваного розчину етил-3-(діетоксифосфорил)-4-оксопентаноату (12,72 г, 45,4 ммоль) і 6-метилпіколінальдегіду (5 г, 41,3 ммоль) в етанолі краплями додавали етоксид натрію (3,09 г, 45,4 ммоль) при 0°C і перемішували при даній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли з реакційної суміші при зниженому тиску і екстрагували за допомогою DCM (3 X 200 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 200 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 20% етилацетату-гексану як елюента з одержанням етил-3-((6-метилпіридин-2-іл)метилен)-4-оксопентаноату (4,1 г, вихід 40,2%).

Маса/заряд 248.

Стадія-2. 3-((6-Метилпіридин-2-іл)метилен)-4-оксопентанова кислота

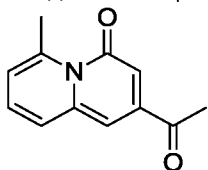


До перемішуваного розчину етил-3-((6-метилпіридин-2-іл)метилен)-4-оксопентаноату (15 г,

60,72 ммоль) у суміші THF-вода (200 мл) додавали гідроксид натрію (4,9 г, 121,44 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували 1 н. безводним HCl і розчинник випарювали.

Маса/заряд 220.

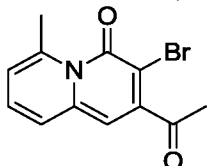
5 Стадія-3. 2-Ацетил-6-метил-4H-хінолізин-4-он



10 До перемішаного розчину 3-((6-метилпіридин-2-іл)метил)-4-оксопентанової кислоти (12 г, 54,7 ммоль) у сухому DMF (50 мл) додавали EDC.HCl (20,99 г, 109 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 10 хвилин. До реакційної суміші додавали НОBT (12,57 г, 82 ммоль) і TEA (22,89 мл, 164 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш гасили холодною водою і екстрагували за допомогою DCM (3 X 200 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 200 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 40% етилацетату-гексану як елюента з одержанням 2-ацетил-6-метил-4H-хінолізин-4-ону (7,1 г, вихід 64,5%).

Маса/заряд 202.

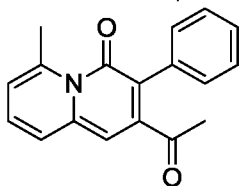
Стадія-4. 2-Ацетил-3-бром-6-метил-4H-хінолізин-4-он



20 До перемішаного розчину 2-ацетил-6-метил-4H-хінолізин-4-ону (7 г, 34,8 ммоль) в DCM (50 мл) порціями додавали NBS (4,95 г, 27,8 ммоль) при -10°C і реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 45 хвилин. Потім реакційну суміш розводили водою і екстрагували за допомогою DCM (3 X 200 мл), об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 25% етилацетату-гексану як елюента з одержанням 2-ацетил-3-бром-6-метил-4H-хінолізин-4-ону (7,3 г, вихід 74,9%).

Маса/заряд 280, 282.

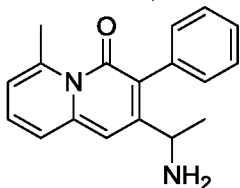
Стадія-5. 2-Ацетил-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-он



30 До перемішаного розчину 2-ацетил-3-бром-6-метил-4H-хінолізин-4-ону (5,8 г, 20,71 ммоль), фенілборонової кислоти (3,03 г, 24,85 ммоль) і Na₂CO₃ (6,58 г, 62,1 ммоль) у суміші вода:етанол:толуол (60 мл, 1:2:2) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1,196 г, 1,035 ммоль) при продуванні азотом протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 12 год. Розчинник випарювали з реакційної суміші і залишок очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 25% етилацетату-гексану як елюента з одержанням 2-ацетил-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (5,41 г, вихід 94%).

Маса/заряд 278.

Стадія-6. 2-(1-Аміноетил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-он



40 Спосіб А. До перемішаного розчину 2-ацетил-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (5,4 г, 19,47 ммоль) в ізопропоксиді титану (34,2 мл, 117 ммоль) додавали (S)-2-метилпропан-2-

сульфінамід (2,83 г, 23,37 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали за 100°C протягом 12-18 год. Потім реакційну суміш екстрагували за допомогою DCM і випарювали при зниженому тиску з одержанням залишку. Потім залишок розчиняли в MeOH і охолоджували до -78°C, потім до суміші додавали NaBH₄ (2,95 г, 78 ммоль) і перемішували при -10°C протягом 2 год.

5 Реакційну суміш розводили етилацетатом і холодною водою. Органічний шар відділяли і концентрували при зниженому тиску, одержаний таким чином залишок перемішували в діоксані-HCl (4 М, 20 мл) протягом 15 хвилин. Підвищували основність реакційної суміші за допомогою бікарбонату натрію і екстрагували в етилацетаті (3 X 200 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 200 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і

10 концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 4-6% MeOH-DCM як елюента з одержанням 2-(1-аміноетил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (2,5 г) з виходом 46%.

Маса/заряд 279.

Спосіб В. До перемішуваного розчину 2-ацетил-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (150 мг, 0,541 ммоль) у метанольному аміаку (5,02 мл, 35,2 ммоль) додавали NH₄Cl (289 мг, 5,41 ммоль) при кімнатній температурі і нагрівали при 60°C протягом 9 год. Після утворення іміну реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали NaBH₄ (30,7 мг, 0,811 ммоль) і перемішували при 0-5°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш гасили холодною водою і випарювали розчинник із реакційної суміші при зниженому тиску. Потім концентрат екстрагували етилацетатом (2 X 100 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 4-6% MeOH-DCM як елюента з одержанням 2-(1-аміноетил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (110 мг) з виходом 73,1%.

Приклад 5.

Наступні сполуки одержували із застосуванням процедури, що описана у прикладі 4, з відповідними змінами реагентів і умов реакції.

2-(1-Аміноетил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 297.

2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 315.

2-(1-Аміноетил)-3-(3,4-дифторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 315.

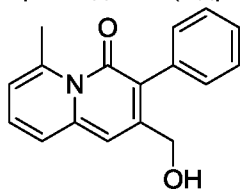
2-(1-Аміноетил)-7-фтор-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 297.

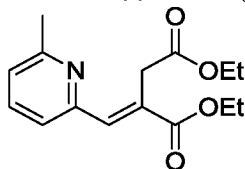
2-(1-Аміноетил)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 315.

Приклад 6. 2-(Гідроксиметил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он



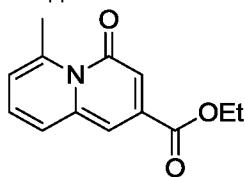
Стадія-1. Діетил-2-((6-метилпіридин-2-іл)метилен)сукцинат



До перемішуваного розчину діетил-2-(діетоксифосфорил)сукцинату (7,5 г, 24,17 ммоль) і етоксиду натрію (2,467 г, 36,3 ммоль) в етанолі додавали 6-метилпіколінальдегід (3,51 г, 29,0 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім нагрівали при 50°C протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і одержаний таким чином залишок розводили холодною водою і екстрагували за допомогою DCM (2 X 150 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 150 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії із застосуванням 10% етилацетату-гексану як елюента з одержанням діетил-2-((6-метилпіридин-2-іл)метилен)сукцинату (2,5 г, вихід 37,3%).

Маса/заряд 278.

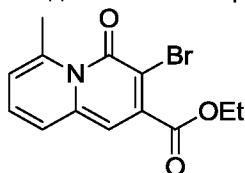
Стадія-2. Етил-6-метил-4-оксо-4Н-хінолізин-2-карбоксилат



У круглодонну колбу поміщали PPA (1200 мг, 2,164 ммоль) і її нагрівали при 60°C, до неї додавали діетил-2-((6-метилпіридин-2-іл)метилен)сукцинат (600 мг, 2,164 ммоль) протягом 1 год., а потім температуру повільно підвищували до 140°C протягом 2 год. і її нагрівали при 140°C протягом 1 год. Потім забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури. Потім реакційну суміш додавали до 20 мл води і нейтралізували насиченим розчином NaHCO₃, і потім суміш екстрагували за допомогою DCM (2 X 100 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 100 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash із застосуванням 40% етилацетату-гексану як елюента з одержанням етил-6-метил-4-оксо-4Н-хінолізин-2-карбоксилату (70 мг, 13,99%).

Маса/заряд 232.

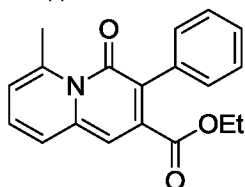
Стадія-3. Етил-3-бром-6-метил-4-оксо-4Н-хінолізин-2-карбоксилат



Дану сполуку одержували за допомогою наступного способу бромовання, як описано на стадії 3 прикладу 1 або стадії 4 прикладу 4.

Маса/заряд 310, 312.

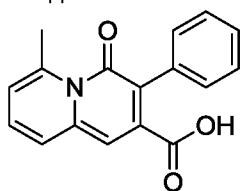
Стадія-4. Етил-6-метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-карбоксилат



Дану сполуку одержували за допомогою наступного способу здійснення реакції сполучення Сузукі, що описаний на стадії 4 прикладу 1 або стадії 5 прикладу 4.

Маса/заряд 308.

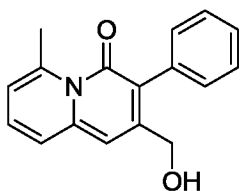
Стадія-5. 6-Метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-карбонова кислота



До перемішаного розчину етил-6-метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-карбоксилата (300 мг, 0,976 ммоль) у суміші THF:етанол:вода (15 мл) додавали NaOH (78 мг, 1,952 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 12 год. Розчинник видаляли з реакційної суміші при зниженому тиску, до залишку додавали воду і нейтралізували за допомогою 1 н. водного HCl, і суміш екстрагували етилацетатом (2 X 100 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 100 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash з одержанням 6-метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-карбонової кислоти (250 мг, вихід 92%).

Маса/заряд 280.

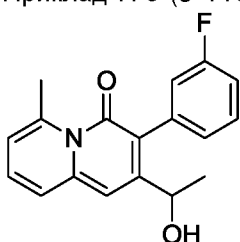
Стадія-6. 2-(Гідроксиметил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он



До перемішаного розчину 6-метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-карбонової кислоти (250 мг, 0,895 ммоль) в THF (20 мл) додавали CDI (160 мг, 0,985 ммоль) і нагрівали при 55°C протягом 30 хвилин. До суспензії NaBH₄ (135 мг, 3,58 ммоль) ц THF (20 мл) при 0°C краплями додавали одержану таким чином суміш і перемішували протягом 10 хвилин при 0°C. Потім реакційну суміш виливали в 10 мл насиченого розчину хлориду амонію і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім суміш екстрагували етилацетатом (3 X 50 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 50 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою Combiflash з одержанням 2-(гідроксиметил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (120 мг) з виходом 50,5%.

Маса/заряд 266.

Приклад 7. 3-(3-Фторфеніл)-2-(1-гідроксиетил)-6-метил-4Н-хінолізин-4-он



До перемішаного розчину 2-ацетил-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-ону (1 г, 3,39 ммоль) в EtOH (25 мл) додавали NaBH₄ (0,512 г, 13,55 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш гасили холодною водою і екстрагували етилацетатом (3 X 50 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (1 X 50 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 3-(3-фторфеніл)-2-(1-гідроксиетил)-6-метил-4Н-хінолізин-4-ону (950 мг) з виходом 94%.

Маса/заряд 298.

Приклад 8.

Наступні сполуки одержували із застосуванням процедури, що описана у прикладах 6 і 7, з відповідними змінами реагентів і умов реакції.

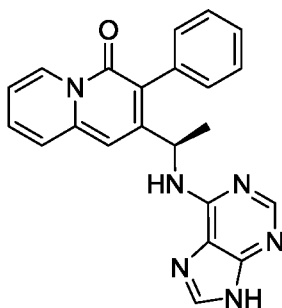
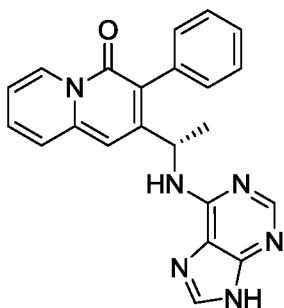
2-(Гідроксиметил)-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 252.

7-Фтор-2-(1-гідроксиетил)-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он

Маса/заряд 284.

Приклад 9. Одержання 2-(1-((9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (сполука 1)

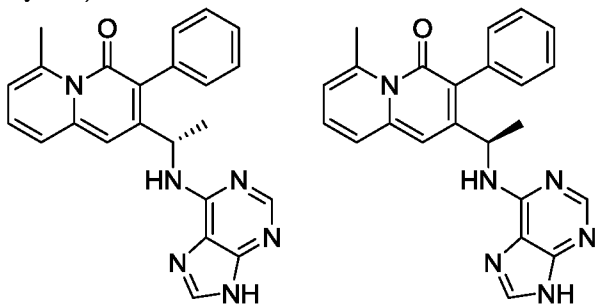


Перемішуваний розчин 2-(1-аміноетил)-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (300 мг, 1,136 ммоль) і 6-хлор-9Н-пурину (227 мг, 1,477 ммоль) у суміші етанол-вода (30 мл, 1:1) нагрівали при 100°C протягом 20 год. Розчинник випарювали з реакційної суміші і одержаний таким чином залишок очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням рацемічного продукту, який додатково очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 1a (RT-5,87), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 1b (RT-10,36).

1a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,14 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 7,89–7,26 (m, 7H), 7,21–6,91 (m, 2H), 5,23 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 383.

Приклад 10. Одержання 2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (сполука 2)



Перемішуваний розчин 2-(1-аміноетил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (300 мг, 1,078 ммоль) і 6-хлор-9H-пурину (217 мг, 1,401 ммоль) у суміші етанол-вода (30 мл, 1:1) і TEA (0,225 мл, 1,617 ммоль) нагрівали при 100°C протягом 20 год. Розчинник випарювали з реакційної суміші і одержаний таким чином залишок очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням рацемічного продукту, який додатково очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 2a (RT-6,33), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 2b (RT-8,88).

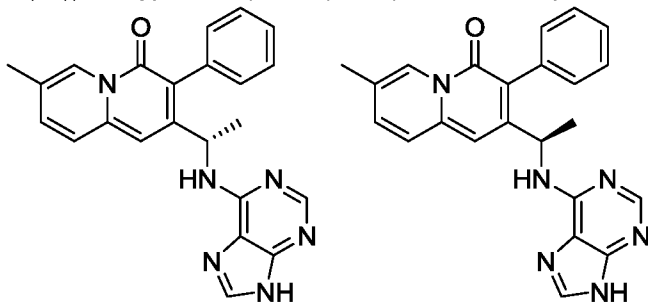
2a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,38–7,30 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 5,15 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 397.

Приклад 11.

Наступні сполуки одержували з застосуванням способу, що описаний у прикладах 9 і 10, з відповідними вихідними матеріалами/проміжними сполуками та у відповідних умовах реакції.

2-(1-((9H-Пурин-6-іл)аміно)етил)-7-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 3)

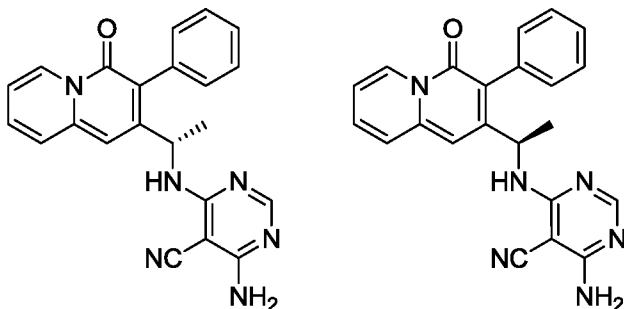


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 3a (RT-3,83), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 3b (RT-6,06).

3a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 7,75–7,11 (m, 7H), 6,99 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,33 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 397.

4-Аміно-6-((1-(4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 4)



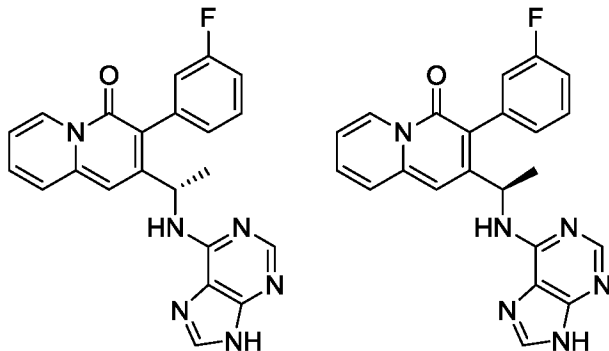
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій.

Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 4a (RT-6,68), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 4b (RT-9,17).

4a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75–7,63 (m, 3H), 7,56–7,39 (m, 4H), 7,39–7,29 (m, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Маса/заряд 383.

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-он (сполука 5)

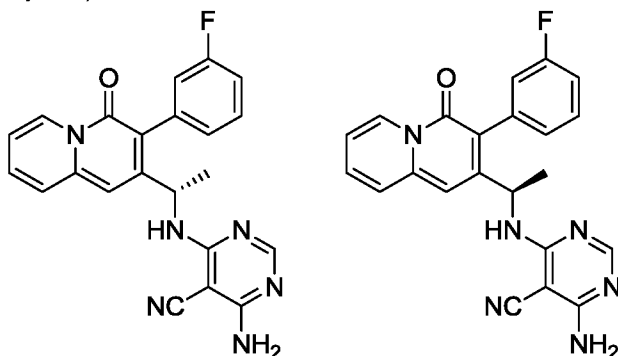


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 5a (RT-4,80), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 5b (RT-9,62).

5a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 10,6$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,56–7,36 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,21 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

Маса/заряд 401.

4-Аміно-6-((1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 6)

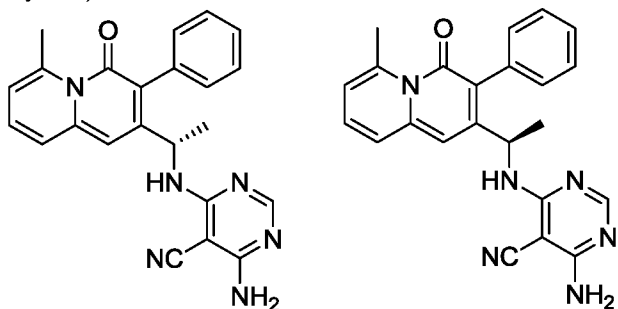


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 6a (RT-5,61), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 6b (RT-8,54).

6a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,88 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,48 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,30–7,10 (m, 6H), 7,02 (s, 1H), 5,05 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,30 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Маса/заряд 401.

4-Аміно-6-((1-(6-метил-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 7)



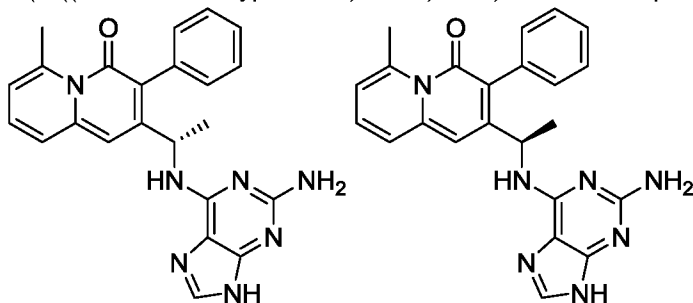
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 7a (RT-7,27), і енантіомер,

що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 7b (RT-9,36).

7a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,7 Гц, 4H), 7,32 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 4,99 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,24 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

5 Маса/заряд 397.

2-(1-((2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 8)



Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 8a (RT-4,82), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 8b (RT-7,14).

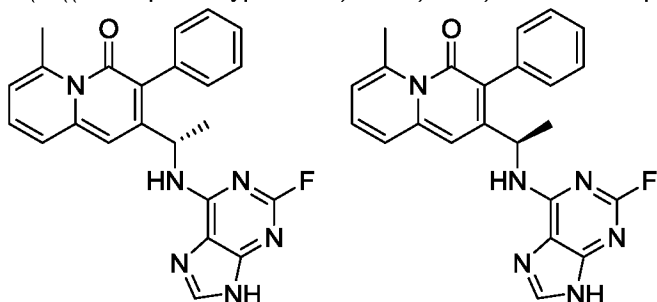
10

8a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,13 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,47 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,45–5,39 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Маса/заряд 412.

15

2-(1-((2-Фтор-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 9)



Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 9a (RT-9,10), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 9b (RT-12,63).

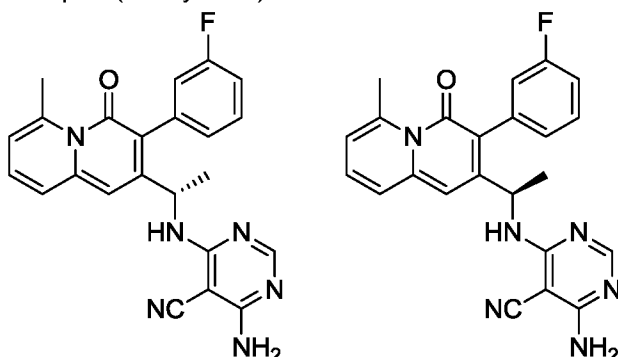
20

9a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,82 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47–7,25 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 5,01 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Маса/заряд 415.

25

4-Аміно-6-((1-(3-(3-фторфеніл)-6-метил-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 10)



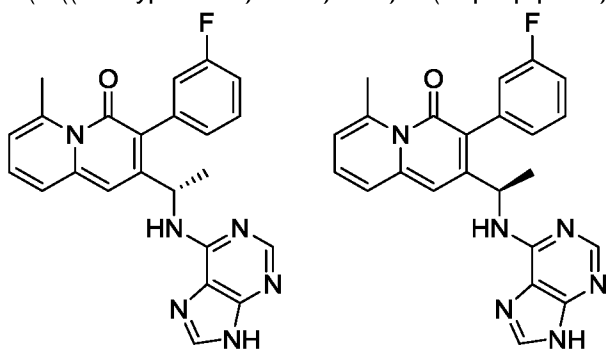
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 10a (RT-7,67), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 10b (RT-10,45).

30

10a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,50–7,31 (m, 3H), 7,28–7,09 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 4,98 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 415.

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-он (сполука 11)



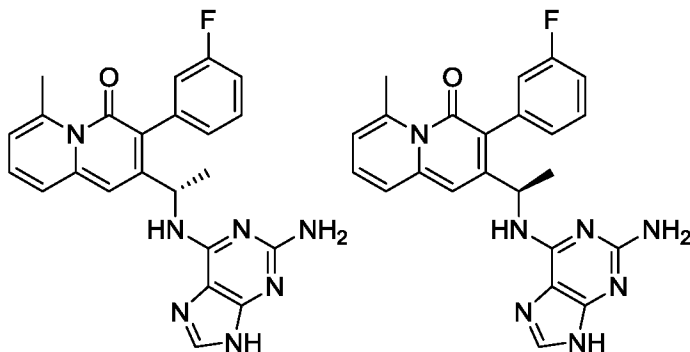
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій.

Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 11a (RT-5,78), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 11b (RT-8,61).

11a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,66 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 7,48 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,61 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,14 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Маса/заряд 415.

2-(1-((2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-он (сполука 12)



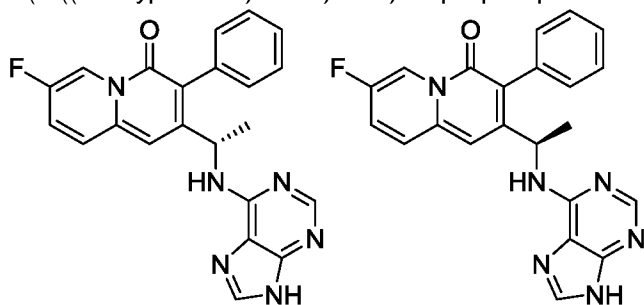
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій.

Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 12a (RT-8,62), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 12b (RT-14,78).

12a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,14 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,51 (q, J = 7,5 Гц, 1H), 7,36 (s, 3H), 7,29–7,05 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Маса/заряд 430.

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 13)



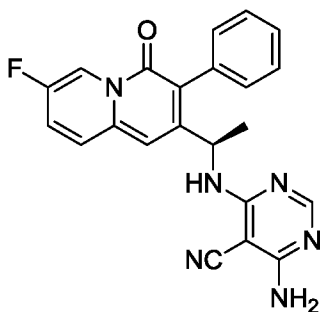
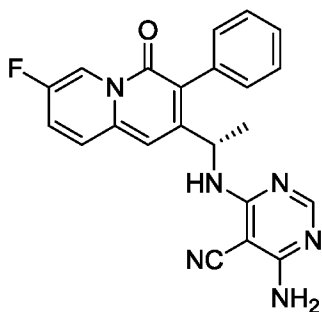
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій.

Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 13a (RT-4,40), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 13b (RT-6,12).

13a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80 (m, 1H), 8,14 (d, J = 10,1 Гц, 3H), 7,77 (m, 2H), 7,63–7,24 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 401.

4-Аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 14)

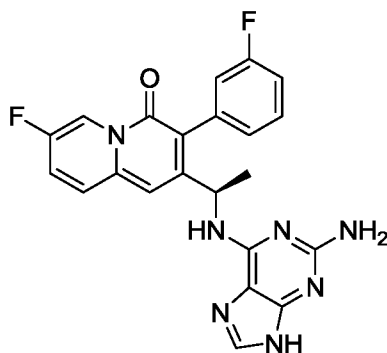
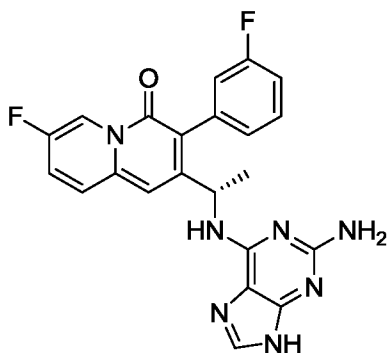


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 14a (RT-5,89), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 14b (RT-8,38).

14a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,49–7,32 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 7,13 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 5,06 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Маса/заряд 401.

2-(1-((2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-он (сполука

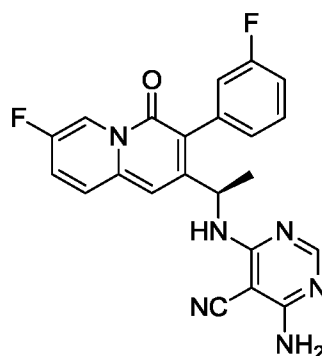
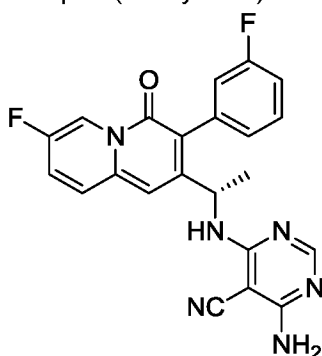


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 15a (RT-5,46), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 15b (RT-7,30).

15a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,26–12,07 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,06–7,67 (m, 3H), 7,67–7,30 (m, 4H), 7,31–7,01 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 1,23 (d, J = 3,9 Гц, 3H).

Маса/заряд 434.

4-Аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 16)

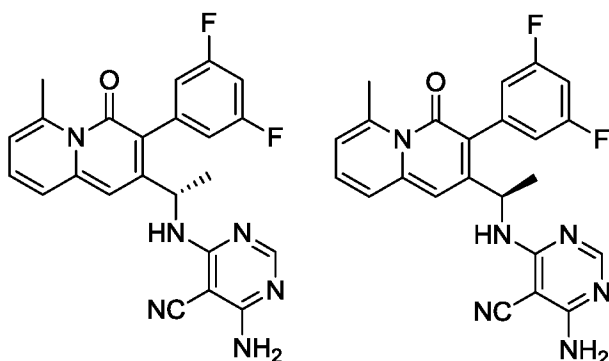


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 16a (RT-5,00), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 16b (RT-6,53).

16a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,72 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58–7,00 (m, 7H), 5,05 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 419.

4-Аміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-6-метил-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 17)

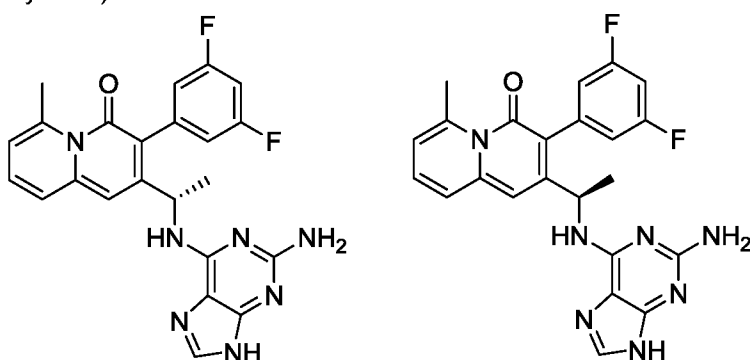


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 17a (RT-8,74), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 17b (RT-11,42).

5 17a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,16 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Маса/заряд 433.

10 2-(1-((2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-он (сполука 18)

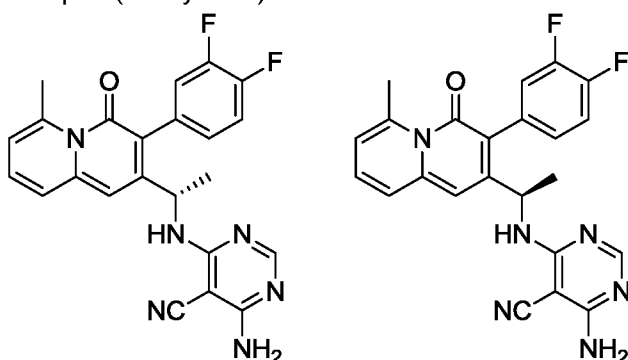


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 18a (RT-8,00), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 18b (RT-13,75).

15 18a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,29 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Маса/заряд 448.

4-Аміно-6-((1-(3-(3,4-дифторфеніл)-6-метил-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 19)



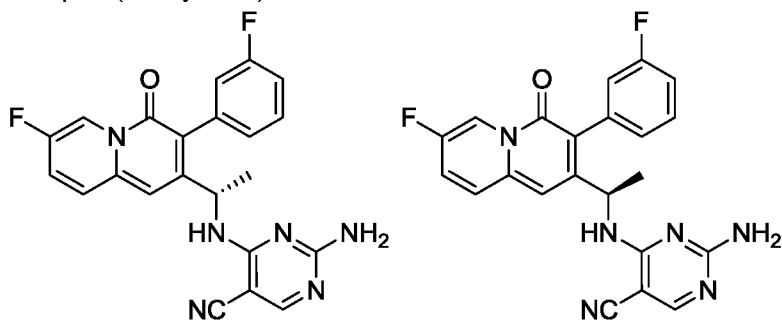
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 19a (RT-8,41), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 19b (RT-12,91).

25 19a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,03–4,84 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Маса/заряд 433.

2-Аміно-4-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-

карбонітрил (сполука 20)



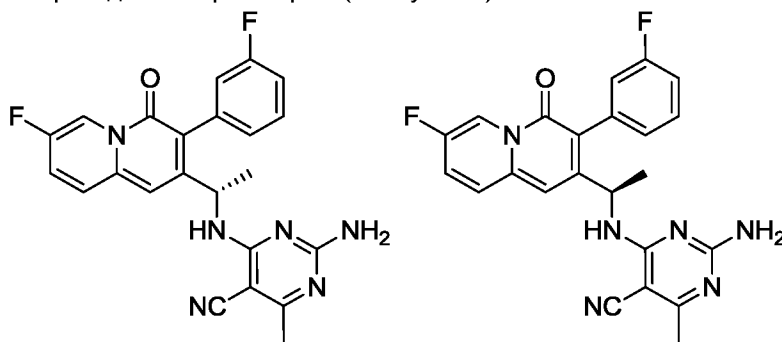
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 20a (RT-6,19), і

5 енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 20b (RT-8,98).

20a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,77–7,59 (m, 2H), 7,59–7,23 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,14–4,99 (m, 1H), 1,25 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 419.

10 2-Аміно-4-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбонітрил (сполука 21)



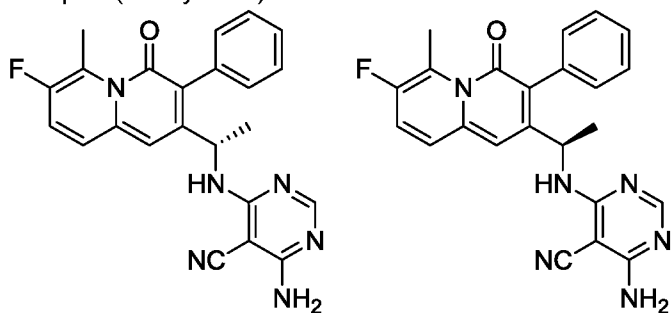
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 21a (RT-5,39), і

15 енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 21b (RT-8,61).

21a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44–7,13 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,17–4,95 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

Маса/заряд 433.

20 4-Аміно-6-((1-(7-фтор-6-метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 22)



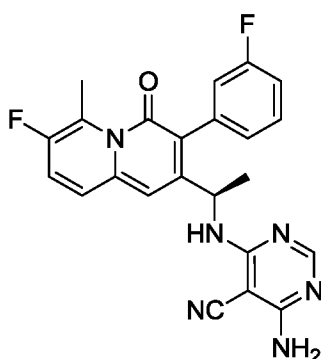
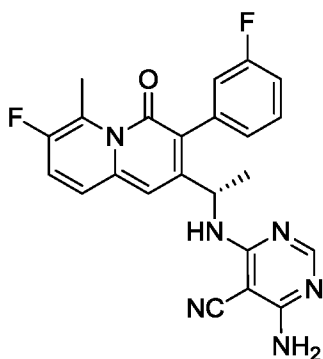
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 22a (RT-4,86), і

25 енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 22b (RT-5,63).

22a: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,12 (s, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,10–6,96 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 5,18 (m, 1H), 2,89 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 1,39 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Маса/заряд 415.

30 4-Аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 23)

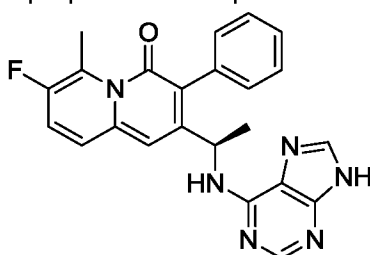
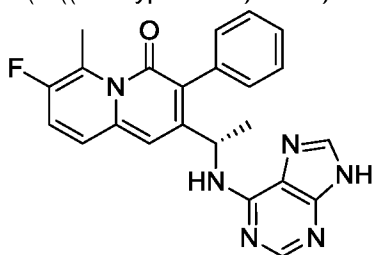


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 23a (RT-5,72), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 23b (RT-6,87).

5 23a: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38–7,14 (m, 2H), 7,15–6,96 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,09–4,86 (m, 1H), 2,90 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 433.

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 24)

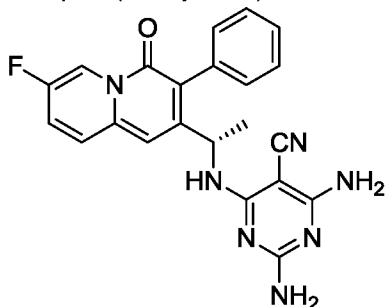


10 Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 24a (RT-7,18), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 24b (RT-9,17).

15 24a: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,16–7,01 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,72–6,50 (m, 1H), 6,18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 2,89 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 1,44 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 415.

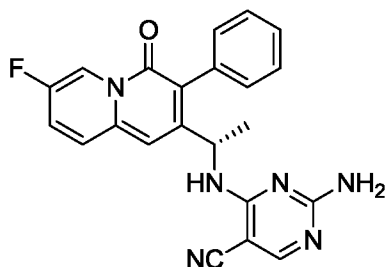
(S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 25)



20 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,76 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91–7,79 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,4 Гц, 3H), 7,41–7,32 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03–6,92 (m, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 416.

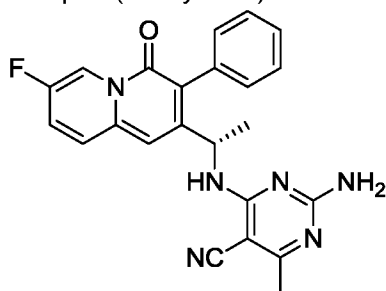
25 (S)-2-аміно-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 26)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (dd, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 9,8, 5,7 Гц, 1H), 7,72–7,57 (m, 3H), 7,42 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 6,47 (brs, 1H), 5,12 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

5 Маса/заряд 401.

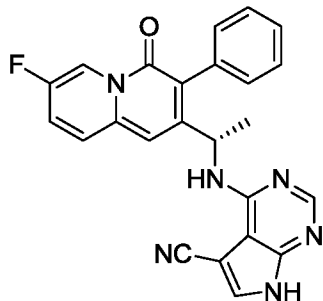
(S)-2-аміно-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбонітрил (сполука 27)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,41–7,27 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,36 (brs, 1H), 5,10 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,23 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

10 Маса/заряд 415.

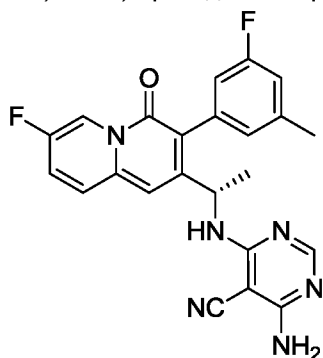
(S)-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил (сполука 28)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,76 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,63–7,32 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 6,61 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,10 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

15 Маса/заряд 425.

20 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 29)

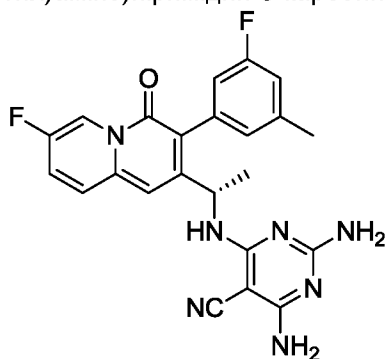


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,73–7,59 (m, 2H), 7,31–7,24 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,05–6,95 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 2,35

(s, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 433.

(S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 30)



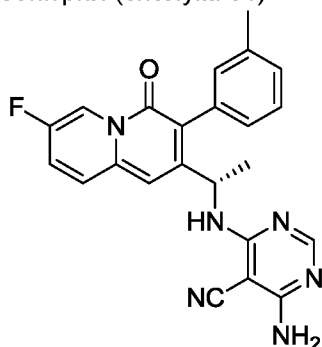
5

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 9,8, 5,7 Гц, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Маса/заряд 448.

10

(S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(м-толіл)-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 31)

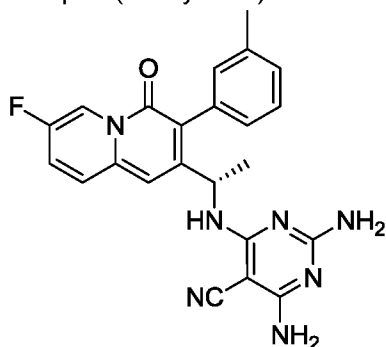


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (dd, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,19–6,77 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,36–1,21 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

15

Маса/заряд 415.

(S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(м-толіл)-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 32)

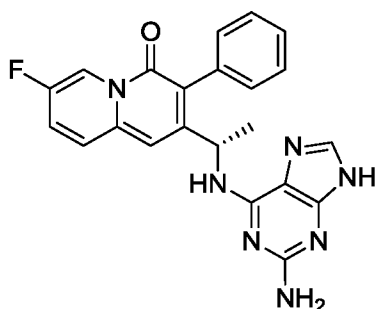


20

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,30–7,00 (m, 3H), 6,94 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,11 (bs, 2H), 5,22–4,94 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,8, 3H).

Маса/заряд 430.

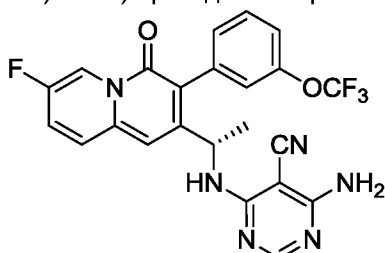
(S)-2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 33)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83–7,66 (m, 3H), 7,64–7,31 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Маса/заряд 416.

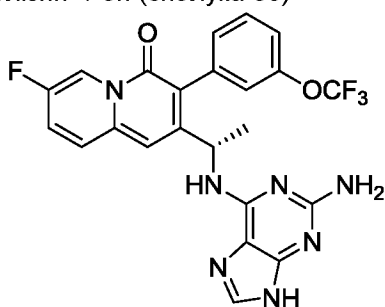
5 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(3-(трифторметокси)феніл)-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 34)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (dd, J = 6,0, 2,4 Гц, 1H), 8,00–7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,71–7,56 (m, 2H), 7,56–7,34 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 485.

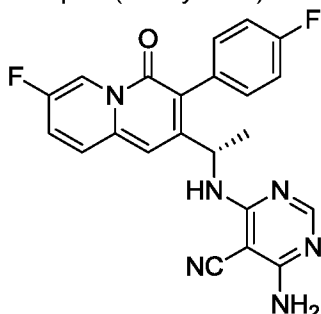
10 (S)-2-(1-((2-аміно-9Н-пурін-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(3-(трифторметокси)феніл)-4Н-хінолізин-4-он (сполука 35)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98–7,50 (m, 5H), 7,40 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Маса/заряд 500.

15 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 36)

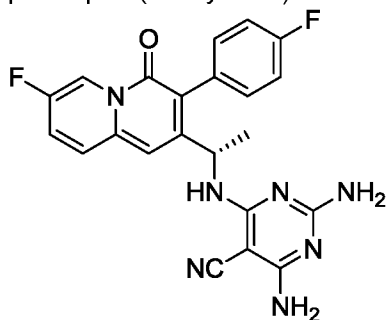


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (dd, J = 6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,27 (t, J = 8,2 Гц, 3H), 7,14 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,03 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 1,30 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 419.

20 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-

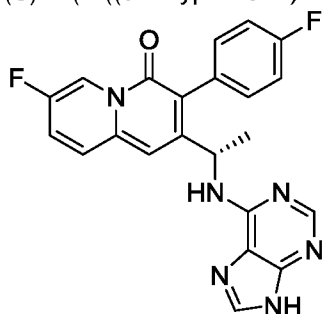
5-карбонітрил (сполука 37)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 9,6, 5,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,10–5,02 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Маса/заряд 434.

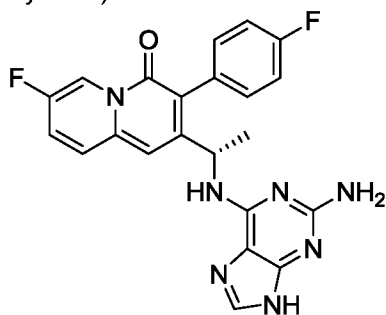
(S)-2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-он (сполука 38)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 8,93–8,51 (m, 1H), 8,34–8,02 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,19 (m, 1H), 1,35 (d, J = 7,4 Гц, 3H).

Маса/заряд 419.

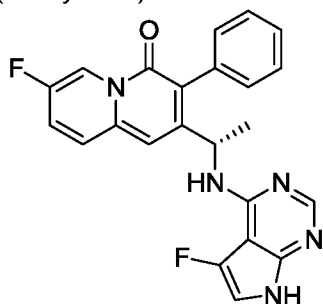
(S)-2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-он (сполука 39)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 6,0, 2,4 Гц, 1H), 7,80–7,64 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,17 (m, 1H), 1,27 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 434.

(S)-7-фтор-2-(1-((5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)етил)-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 40)

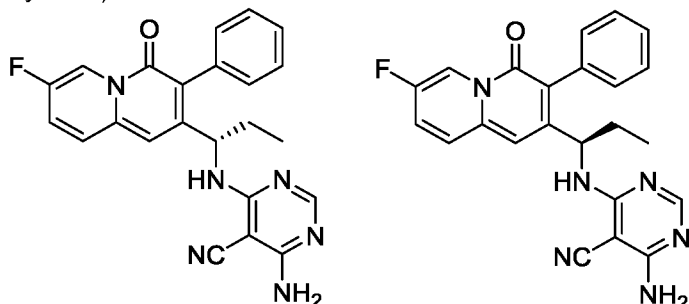


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H),

7,18 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 5,20 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,34 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 418.

4-Аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 41)



5

Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 41a (RT-3,74), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 41b (RT-4,31).

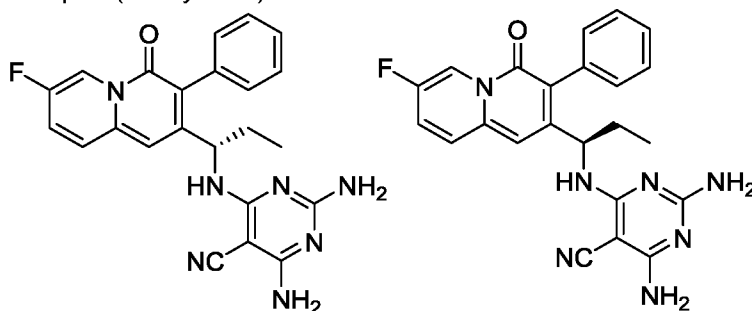
41a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,66–7,55 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,00–4,88 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,68 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

10

Маса/заряд 415.

2,4-Діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 42)

15



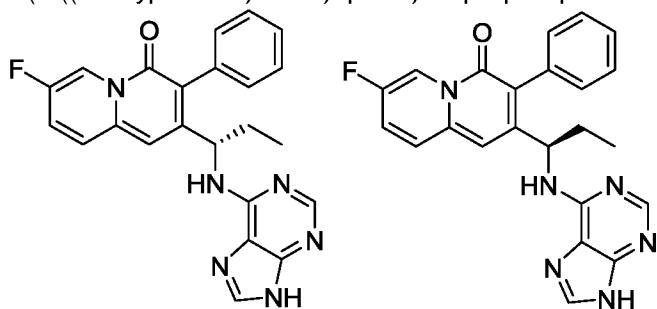
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 42a (RT-7,29), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 42b (RT-10,08).

20

42a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (dd, J = 6,0, 2,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 9,8, 5,7 Гц, 1H), 7,75–7,48 (m, 3H), 7,48–7,19 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,01–4,87 (m, 1H), 1,86–1,64 (m, 1H), 1,63–1,37 (m, 1H), 0,64 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Маса/заряд 430.

2-(1-((9H-пурін-6-іл)аміно)пропіл)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 43)



25

Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral PAK IA, являє собою 43a (RT-3,95), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral PAK IA, являє собою 43b (RT-5,56).

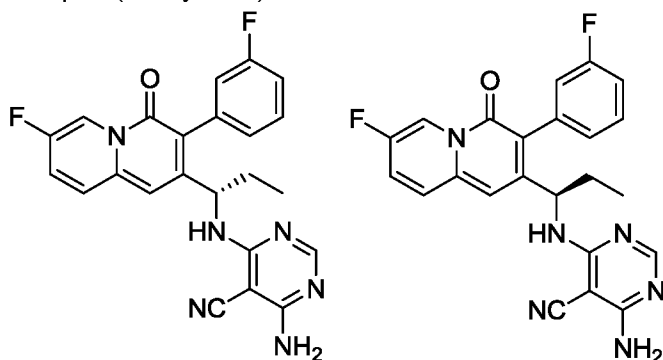
30

43a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (dd, J = 6,1, 2,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,4 Гц, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,71 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Маса/заряд 415.

4-Аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-

карбонітрил (сполука 44)



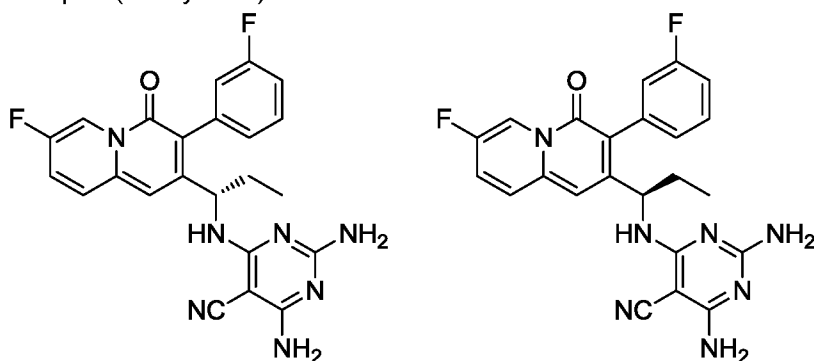
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 44a (RT-6,05), і

5 енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 44b (RT-8,86).

44a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (dd, $J = 6,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 9,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49 (q, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,37-7,11 (m, 5H), 4,92 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,70 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Маса/заряд 433.

10 2,4-Діаміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 45)



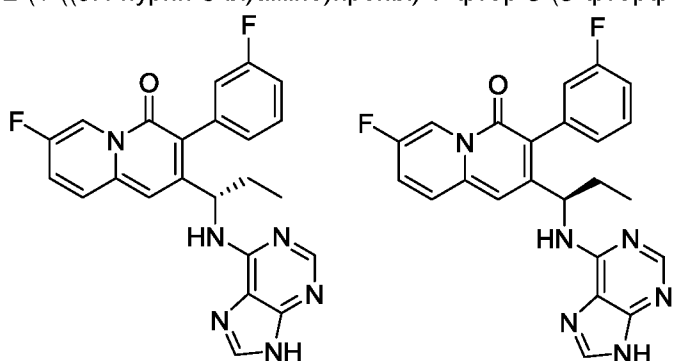
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 45a (RT-6,80), і

15 енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 45b (RT-10,24).

45a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (dd, $J = 6,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 9,8, 5,7$ Гц, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,53 (q, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,66 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Маса/заряд 448.

20 2-(1-((9H-пурін-6-іл)аміно)пропіл)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-он (сполука 46)



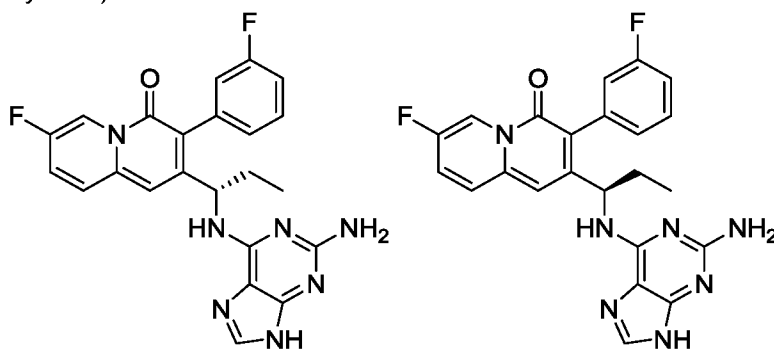
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 46a (RT-4,03), і

25 енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 46b (RT-5,73).

46a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J = 12,8$ Гц, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,66-7,49 (m, 2H), 7,44-7,11 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 0,74 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Маса/заряд 433.

2-(1-((2-Аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)пропіл)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-он
(сполука 47)



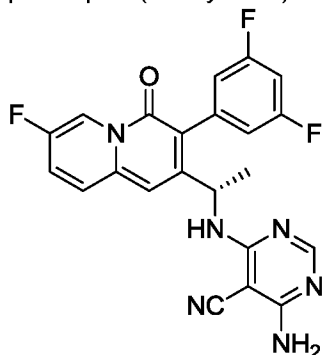
Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій.

- 5 Енантіомер, що елюється першим на колонці Lux Cellulose-1, являє собою 47a (RT-5,61), і енантіомер, що елюється другим на колонці Lux Cellulose-1, являє собою 47b (RT-7,87).

47a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 5,9, 2,4 Гц, 1H), 7,83–7,49 (m, 5H), 7,31–7,09 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 0,71 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Маса/заряд 448.

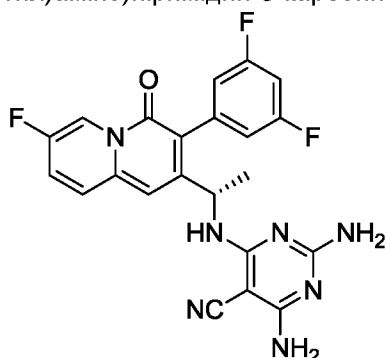
- 10 (S)-4-аміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 48)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84 (dd, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 9,8, 5,7 Гц, 1H), 7,78–7,62 (m, 3H), 7,33–7,15 (m, 2H), 5,05 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 1,34 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 437.

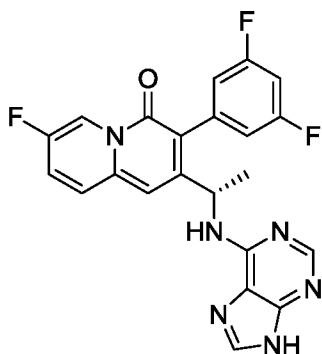
- 15 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 49)



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (dd, J = 5,9, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,30–7,19 (m, 2H), 7,16–6,96 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,02 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 1,25 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 452.

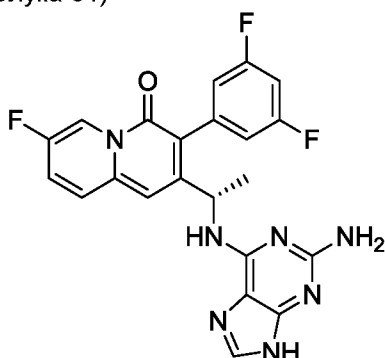
- 20 (S)-2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4H-хінолізин-4-он (сполука 50)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,97 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,86–7,77 (m, 1H), 7,66–7,58 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

5 Маса/заряд 437.

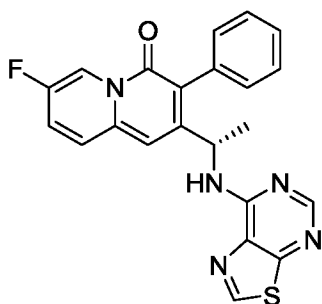
(S)-2-((1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4H-хінолізин-4-он (сполука 51)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 6,1, 2,4 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,88–7,78 (m, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,63 (dd, J = 10,1, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (m, 3H), 5,14 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 452.

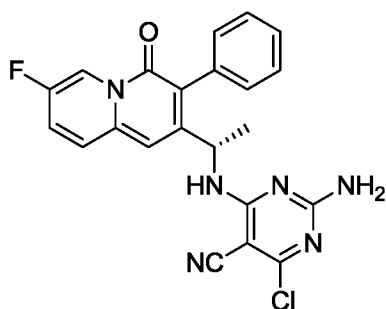
(S)-7-фтор-3-феніл-2-((1-(тіазоло[5,4-d]піримідин-7-іламіно)етил)-4H-хінолізин-4-он (сполука 52)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,85–8,77 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,25 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 1,39 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 418.

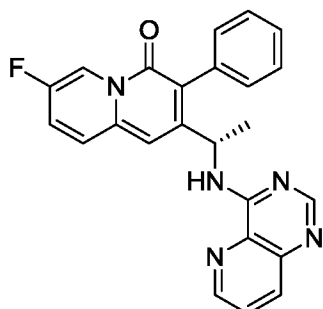
(S)-2-аміно-4-хлор-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил (сполука 53)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (dd, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,99–7,86 (m, 2H), 7,68–7,58 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,11 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,23 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 435, 437.

(S)-7-фтор-3-феніл-2-(1-(піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)етил)-4Н-хінолізин-4-он (сполука 54)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95-8,75 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,62-7,36 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 5,28 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,44 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 412.

Приклад 12. Одержання (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу (сполуки 14а).

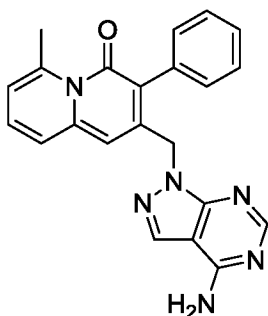
До перемішаного розчину (S)-2-(1-аміноетил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону (7,0 г, 24,80 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (3,83 г, 24,80 ммоль) в DMF (75 мл) додавали DIPEA (6,50 мл, 37,2 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 8 год. Реакційну суміш виливали у воду з льодом і осаджену тверду речовину фільтрували і висушували під високим вакуумом. Потім тверду речовину розчиняли в етилацетаті (500 мл) і утворений таким чином розчин повільно концентрували на роторному випарювачі, поки об'єм, що залишився в колбі, не становив 100 мл. Утворену в колбі тверду речовину фільтрували і висушували під високим вакуумом з одержанням 6,4 г (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу.

Продукт також виділяли з фільтрату шляхом його концентрування і очистки залишку за допомогою флеш-хроматографії і наступної кристалізації із застосуванням етилацетату. Об'єднаний вихід (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу (сполуки 14а) становив 7,4 г (74,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,49–7,32 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 7,13 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 5,06 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Маса/заряд 401.

Приклад 13. 2-((4-Аміно-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он (сполука 55)



Перемішуваний розчин 2-(гідроксиметил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (100 мг, 0,377 ммоль) і TEA (0,105 мл, 0,754 ммоль) в DCM охолоджували до 0°C, потім до нього додавали MeSO₂Cl (0,044 мл, 0,565 ммоль) і перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили холодною водою і екстрагували за допомогою DCM (2 X 25 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (2 X 25 мл), висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок розчиняли в DMF (5 мл) і до нього додавали Cs₂CO₃ (184 мг, 0,565 ммоль) і 1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (61,1 мг, 0,452 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали при 85°C протягом 2 год., а потім її концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Потім неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням 2-((4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (сполуки 55) з виходом 24%.

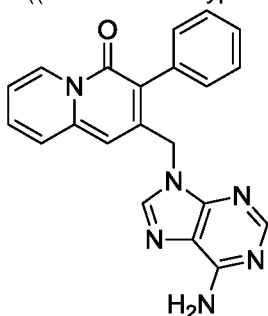
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,44–7,29 (m, 7H), 7,01 (m, 2H), 6,50 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,99 (s, 3H).

Маса/заряд 383.

Приклад 14.

Наступні сполуки одержували із застосуванням способу, що описаний вище у прикладі 13, з відповідними вихідними матеріалами/проміжними сполуками та у відповідних умовах реакції.

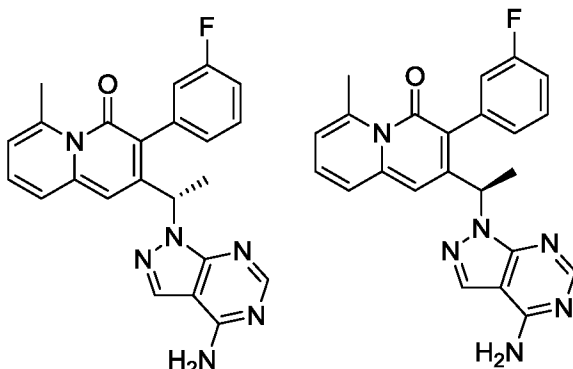
2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 56)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,51–7,35 (m, 6H), 7,27 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,23 (s, 2H).

Маса/заряд 369.

2-(1-(4-Аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-он (сполука 57)

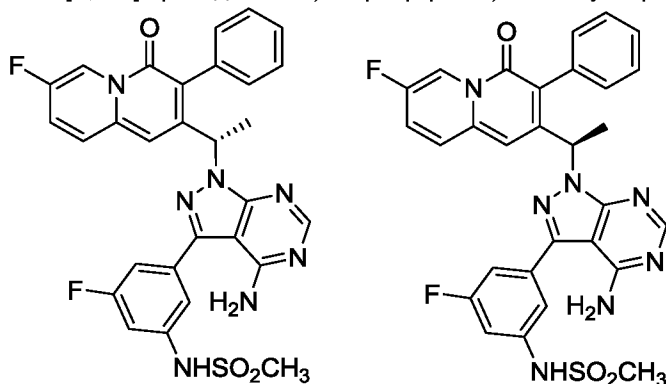


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral IA, являє собою 57a (RT-4,37), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral IA, являє собою 57b (RT-6,63).

57a: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15–7,08 (m, 2H), 7,07–6,95 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,04 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Маса/заряд 415.

5 Приклад 15. N-(3-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл)метансульфонамід (сполука 58)



10 До перемішуваного розчину 7-фтор-2-(1-гідроксиетил)-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (0,450 г, 1,588 ммоль), 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,415 г, 1,588 ммоль) і трифенілфосфіну (0,625 г, 2,383 ммоль) у THF (15 мл) краплями додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,463 мл, 2,383 ммоль) при 45°C. Одержану в результаті суміш перемішували при 45°C протягом 26 год. Реакційну суміш гасили водою, екстрагували етилацетатом (3 X 50 мл), об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт

15 очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії із застосуванням 70% етилацетату-гексану як елюента з одержанням 2-(1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (0,430 г, вихід 51,4%).
Перемішувану суміш 2-(1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону (0,350 г, 0,665 ммоль), N-(3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)феніл)метансульфонамід (0,524 г, 1,663 ммоль), Na_2CO_3 (0,998 мл, 1,995 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,073 г, 0,100 ммоль) і DMF (3 мл) нагрівали при 120°C протягом 4 год. Потім реакційну суміш виливали у воду, осаджений твердий продукт фільтрували, висушували і очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії із застосуванням 80% етилацетату-гексану як елюента з одержанням N-(3-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл)метансульфонамід (сполуки 58) у вигляді рацемату з виходом 64%.

25 Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 58a (RT-5,26), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 58b (RT-6,67).

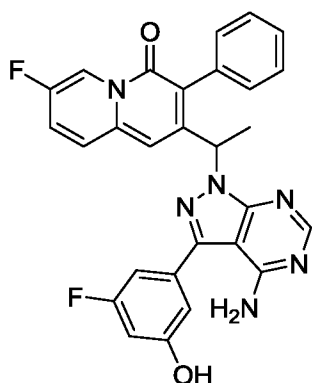
30 58a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 9,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,60–7,19 (m, 7H), 7,09 (dd, $J = 10,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,03 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,74 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Маса/заряд 588.

Приклад 16.

35 Наступні сполуки одержували із застосуванням способу, що описаний у прикладі 15, з відповідними вихідними матеріалами/проміжними сполуками і у відповідних умовах реакції.

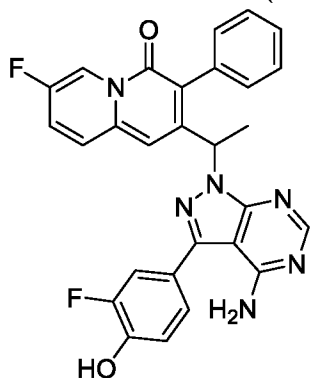
2-(1-(4-Аміно-3-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 59)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 6,1, 2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 6,98 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,02 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 1,74 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

5 Маса/заряд 511.

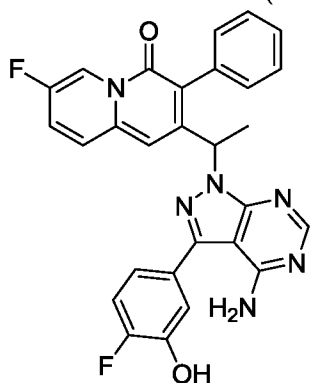
2-(1-(4-Аміно-3-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он (сполука 60)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 5,9, 2,5 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (m, 7H), 7,41–7,32 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,99 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

10 Маса/заряд 511.

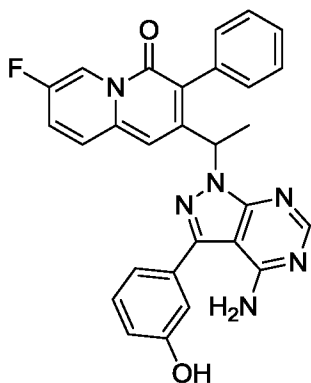
2-(1-(4-Аміно-3-(4-фтор-3-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он (сполука 61)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (dd, J = 5,9, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,76–7,24 (m, 8H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,01 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

15 Маса/заряд 511.

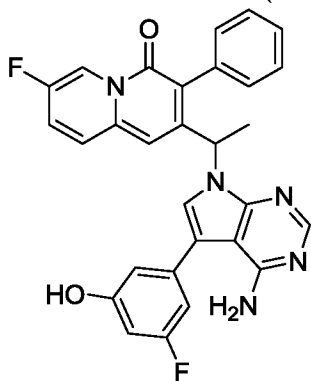
20 2-(1-(4-Аміно-3-(3-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он (сполука 62)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,80–7,25 (m, 7H), 7,15 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 6,02 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 1,75 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Маса/заряд 493.

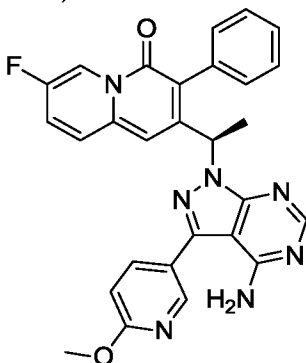
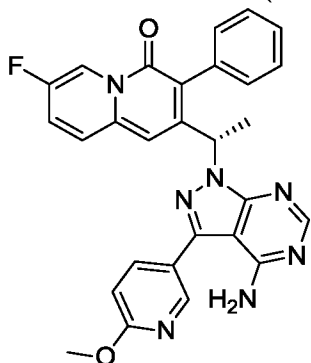
2-(1-(4-Аміно-5-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он (сполука 63)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,84 (dd, J = 6,0, 2,5 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,75–7,51 (m, 2H), 7,44 (s, 4H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,88 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 1,66 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

Маса/заряд 510.

2-(1-(4-Аміно-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он (сполука 64)

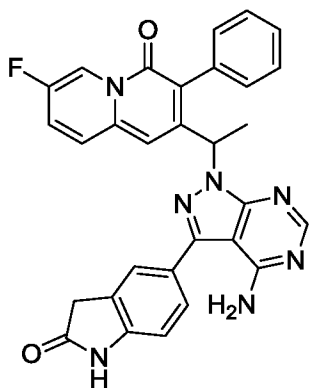


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 64a (RT-5,03), і енантіомер, що елюється другим на колонці CHIRALPAK IA, являє собою 64b (RT-7,28).

64a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (dd, J = 5,9, 2,5 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 7H), 7,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,02 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 508.

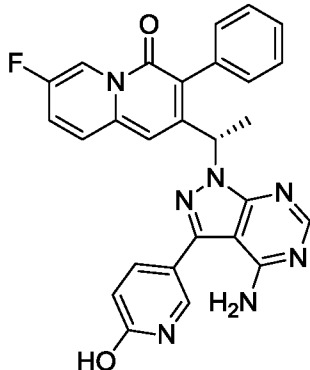
2-(1-(4-Аміно-3-(2-оксоіндолін-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он (сполука 65)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,8, 5,8 Гц, 2H), 7,65–7,57 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49–7,37 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,01 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

5 Маса/заряд 532.

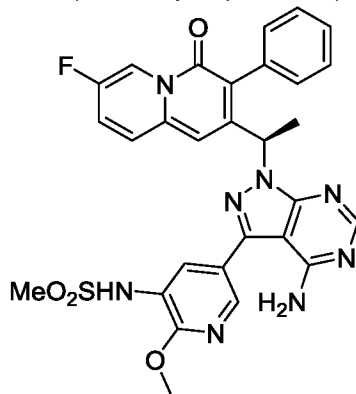
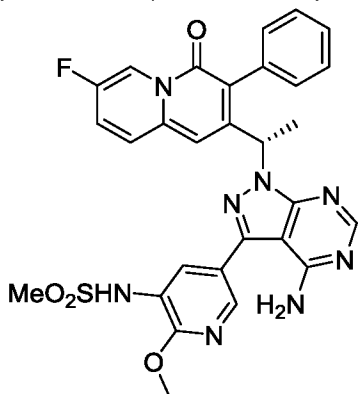
(S)-2-(1-(4-аміно-3-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-он (сполука 66)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,85–8,81 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 9,9, 5,8 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,66–7,58 (m, 2H), 7,52–7,35 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,49 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 5,98 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 494.

N-(5-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-2-метоксипіридин-3-іл)метансульфонамід (сполука 67)

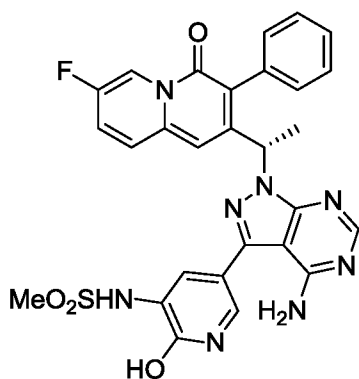


Рацемічний продукт очищували за допомогою хіральної HPLC з одержанням двох фракцій. Енантіомер, що елюється першим на колонці Chiral PAK ID, являє собою 67a (RT-4,04), і енантіомер, що елюється другим на колонці Chiral PAK ID, являє собою 67b (RT-4,75).

67a: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,83 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95–7,87 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,53–7,35 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,02 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,75 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Маса/заряд 601.

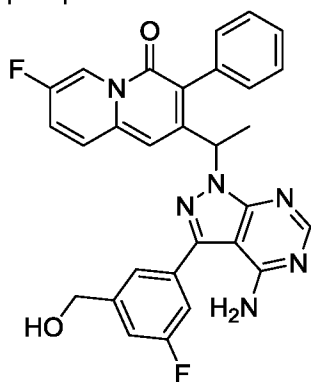
(S)-N-(5-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-2-гідроксипіридин-3-іл)метансульфонамід (сполука 68)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,85–8,81 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89–7,85 (m, 1H), 7,69–7,61 (m, 2H), 7,51–7,36 (m, 5H), 6,92 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 5,99 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 587.

2-(1-(4-Аміно-3-(3-фтор-5-(гідроксиметил)феніл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-он (сполука 69)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 9,9, 5,8 Гц, 1H), 7,86–7,32 (m, 8H), 7,27 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,03 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 1,74 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Маса/заряд 525.

Приклад 17. Ідентифікація інгібіторів PI3K

А) Клітинний аналіз для PI3Kα і PI3Kβ

Інгібування активності PI3K оцінювали із застосуванням клітинного аналізу. Клітинну лінію MDA-MB-453, що містить мутацію, яка приводить до активації PI3Kα, і клітини 786-О, що мають конститутивну експресію PI3Kβ, застосовували для проведення аналізу інгібування PI3Kα і PI3Kβ, відповідно. Клітини висівали в 96-лунковий планшет з прозорим дном при щільності 40000 клітин/лунку і інкубували протягом ночі при 37°C і 5% CO₂. Потім до клітин додавали повне середовище і обробляли сполуками протягом 1 год. при 37°C і 5% CO₂. Для оцінювання впливу обробки сполуками на активність PI3K здійснювали клітинний аналіз AlphaScreen® SureFire® (Perkin-Elmer, Уолтем, Масачусетс, США) відповідно до інструкції виробника. Середовище для культивування клітин видаляли і клітини двічі промивали за допомогою PBS. Клітини лізували за допомогою 20 мкл 2X лізуючого буфера за температури навколишнього середовища протягом 10 хв. У 384-лунковий планшет Proxiplate (Perkin Elmer Life Science, США) додавали 5 мкл акцепторних гранул. У 384-лунковий планшет Proxiplate додавали 4 мкл лізату. Через 2 год. інкубації за температури навколишнього середовища додавали 2 мкл донорних гранул, що покриті стрептавідином. Відносні одиниці люцифери вимірювали на зчитувальному пристрої для мікропланшетів Pherastar (BMG Labtech, Німеччина) при 520-620 нм. Інгібування PI3K за допомогою сполук розраховували, як вказано нижче:

$$\% \text{ Інгібування} = 100 - \frac{\text{RLU сполуки} - \text{RLU контрольного лізуючого буфера}}{\text{RLU контрольних клітин} - \text{RLU контрольного лізуючого буфера}} \times 100$$

В) Клітинний аналіз для PI3Kγ

Клітини Raw 264.7 витримували у DMEM (Sigma) із додаванням 10% фетальної сироватки

бика (термоінактивованої) (FBS, Sigma), 100 од. пеніциліну/мл і 100 мкг/мл стрептоміцину та інкубували при 37°C і 5% CO₂. Клітини збирали шляхом відокремлення від субстрату за допомогою трипсину-EDTA, центрифугували і повторно суспендували у повному середовищі. Клітини висівали при щільності 40000 клітин/лунку в повному середовищі (100 мкл/лунку) в 96-лункові планшети з прозорим дном та інкубували протягом 1 дня при 37°C, 5% CO₂. На наступний день середовище видаляли шляхом обережного відсмоктування і замінювали на 100 мкл середовища без сироватки та інкубували протягом 1 год. при 37°C, 5% CO₂. Середовище видаляли шляхом обережного відсмоктування і додавали 30 мкл серійно розведених сполук у DMSO при додатковій інкубації протягом 1 год. при 37°C, 5% CO₂. Потім клітини стимулювали за допомогою 30 мкл компоненту комплексу C5a (10 нМ) протягом 3 хв. з наступним промиванням за допомогою 50 мкл/лунку PBS. Після стимуляції клітини лізували за допомогою 20 мкл 2X лізуючого буфера і планшет струшували на орбітальному планшетному шейкері при приблизно 300 об./хв. протягом 10 хв. Клітинний аналіз AlphaScreen® SureFire® (Perkin-Elmer, Уолтем, Масачусетс, США) здійснювали для вимірювання фосфорилювання АКТ у клітинах відповідно до інструкцій виробника. Люмінесценцію вимірювали з застосуванням сумісного з альфа-технологією зчитувального пристрою для мікропланшетів (BMG Labtech, Німеччина) при 520-620 нм. Процент інгібування розраховували відповідно до формули:

$$\frac{100 - \{RLU \text{ сполуки} - RLU \text{ контрольного лізуючого буфера}\} - \{RLU \text{ контрольних клітин} - RLU \text{ контрольного лізуючого буфера}\}}{\{RLU \text{ DMSO як контроль} - RLU \text{ контрольного лізуючого буфера}\} - \{RLU \text{ контрольних клітин} - RLU \text{ контрольного лізуючого буфера}\}} \times 100$$

С) Клітинний аналіз для PI3Kδ

Клітини Раджи витримували у RPMI-1640 (Sigma) із додаванням 10% фетальної сироватки бика (термоінактивованої) (FBS, Sigma), 100 од. пеніциліну/мл і 100 мкг/мл стрептоміцину і інкубували при 37°C і 5% CO₂. Клітини центрифугували і повторно суспендували у повному середовищі. Необхідні кількості клітин переносили в колбу для культивування тканин, що містить середовище без сироватки, протягом 1 год. при 37°C, 5% CO₂. Через 1 год. сироваткового голодування клітини центрифугували і повторно суспендували у збалансованому сольовому розчині Хенкса (HBSS, Sigma) і висівали при щільності 1 мільйон клітин/лунку в 96-лункові планшети з прозорим дном. Клітини обробляли сполуками, що тестуються, протягом 1 год. при 37°C, 5% CO₂. Потім клітини стимулювали за допомогою антитіла до IgM (3 мкг/мл) протягом 30 хв. Після стимуляції клітини лізували за допомогою 15 мкл 5X лізуючого буферу і планшет струшували на орбітальному планшетному шейкері при приблизно 300 об./хв. протягом 10 хв. Клітинний аналіз AlphaScreen® SureFire® (Perkin-Elmer, Уолтем, Масачусетс, США) здійснювали для вимірювання фосфорилювання АКТ у клітинах відповідно до інструкцій виробника. Люмінесценцію вимірювали з застосуванням сумісного з альфа-технологією зчитувального пристрою для мікропланшетів (BMG Labtech, Німеччина) при 520-620 нм. Процент інгібування розраховували відповідно до формули:

$$\frac{100 - \{RLU \text{ сполуки} - RLU \text{ контрольного лізуючого буфера}\} - \{RLU \text{ контрольних клітин} - RLU \text{ контрольного лізуючого буфера}\}}{\{RLU \text{ DMSO як контроль} - RLU \text{ контрольного лізуючого буфера}\} - \{RLU \text{ контрольних клітин} - RLU \text{ контрольного лізуючого буфера}\}} \times 100$$

Значення IC₅₀ розраховували шляхом зображення на графіку залежності % інгібування відносно відповідних концентрацій сполук, що тестуються, із застосуванням GraphPad Prism 5.

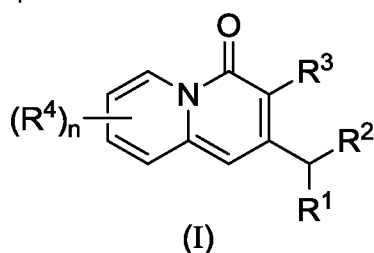
IC₅₀ інгібування PI3Kδ сполук згідно з даним винаходом наведено в таблиці 1 нижче: Сполуки з IC₅₀ від 0,1 нМ до 10 нМ згруповані під групою А, сполуки з IC₅₀ від 11 нМ до 50 нМ згруповані під групою В, і сполуки з IC₅₀ від 51 нМ до 250 нМ згруповані під групою С.

Таблиця 1.

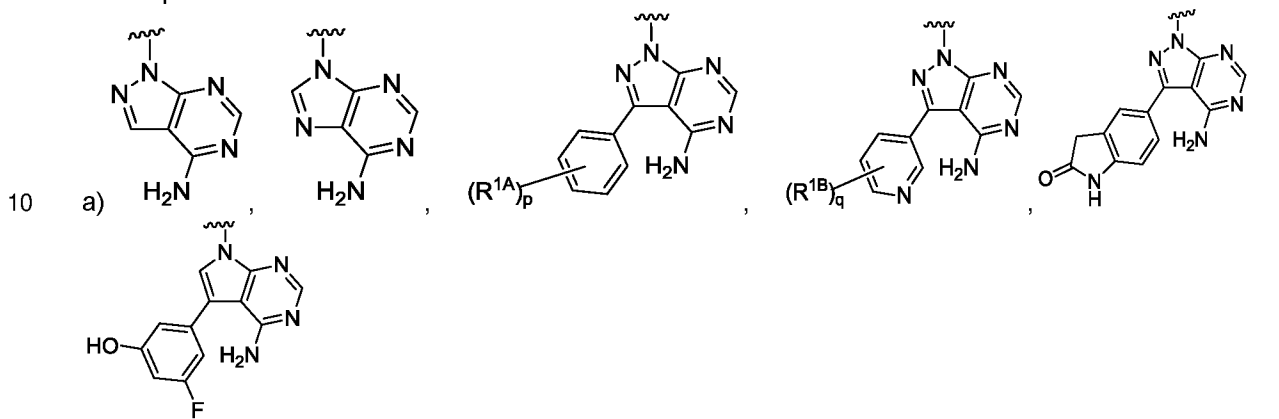
Група	№№ сполук
А	2а, 6а, 7а, 8а, 9а, 10а, 11а, 12а, 13а, 16а, 17а, 18а, 21а, 22а, 23а, 24а, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 40, 42а, 45а, 48, 49, 52, 53, 54, 59, 61, 62, 63 і 67а.
В	4а, 14а, 15а, 19а, 20а, 29, 31, 34, 36, 41а, 44а, 47b, 50, 51, 58а, 60 і 64а.
С	5а і 65.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука загальної формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль:

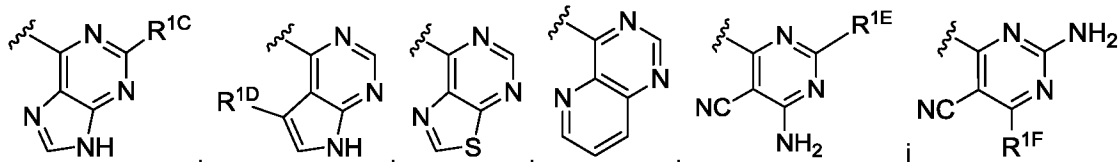


де
R¹ вибраний із



де
R^{1A} незалежно у кожному випадку вибраний із галогену, гідрокси, гідроксіалкілу та -NHSO₂CH₃;
R^{1B} незалежно у кожному випадку вибраний із гідрокси, алкокси і -NHSO₂CH₃; або

- 15 б) -NH-R^{1a}; де R^{1a} вибраний із



де
R^{1C} вибраний із водню, галогену і аміно; R^{1D} вибраний із галогену та ціано; R^{1E} вибраний із водню і аміно; R^{1F} вибраний із водню, галогену і алкілу;

- 20 R² вибраний із водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, гідроксіалкілу, -OR⁵, -(CH₂)_mNR⁶R⁷ і -C(=O)-NR⁶R⁷;

R³ вибраний із заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу і заміщеного або незаміщеного циклоалкенілу;

- 25 R⁴ незалежно у кожному випадку вибраний із галогену, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу, заміщеного або незаміщеного гетероциклу, заміщеного або незаміщеного карбоциклу і -OR⁵;

R^5 являє собою заміщений або незаміщений алкіл;

кожен із R^6 та R^7 незалежно вибраний із водню та заміщеного або незаміщеного алкілу;

n являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;

m являє собою ціле число, вибране з 1, 2, 3 і 4;

5 p являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; та

q являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;

при цьому,

якщо алкільна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=O$), галогену, нітро, ціано, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$;

10 якщо циклоалкіл, циклоалкеніл і карбоцикл є заміщеними, то кожен із них заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=O$), галогену, нітро, ціано, алкілу, алкенілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, пергалогеналкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$;

15 якщо арильна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-O$ -алкілу, $-O$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)алкілу$, $-N(H)алкілу$, $-NH_2$, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(H)C(=O)алкілу$, $-C(=O)N(алкіл)алкілу$, $-C(=O)N(H)алкілу$, $-C(=O)N(H)циклоалкілу$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(алкіл)алкілу$, $-SO_2N(H)алкілу$, $-SO_2NH_2$, $-C(=O)OH$ і $-C(=O)O$ -алкілу;

20 якщо гетероарильна група є заміщеною, то вона заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, гідрокси, алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклілу, $-O$ -алкілу, O -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)алкілу$, $-N(H)алкілу$, $-NH_2$, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -пергалогеналкілу, $-N(алкіл)C(=O)алкілу$, $-N(H)C(=O)алкілу$, $-C(=O)N(алкіл)алкілу$, $-C(=O)N(H)алкілу$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(алкіл)алкілу$, $-SO_2N(H)алкілу$, $-SO_2NH_2$, $-C(=O)OH$ і $-C(=O)O$ -алкілу;

25 якщо гетероцикліл і гетероцикл є заміщеними, то кожен із них заміщений або за атомом вуглецю в кільці, або за гетероатомом в кільці, та, якщо він є заміщеним за атомом вуглецю в кільці, то він заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, оксо ($=O$), алкілу, алкенілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-SO_2R^{8a}$, $-OR^{8b}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(алкіл)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$ і $-N(алкіл)R^8$; та, якщо гетероциклічна група є заміщеною за атомом азоту в кільці, то вона заміщена замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8c}$, $C(=O)OR^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$ і $-C(=O)N(алкіл)R^8$;

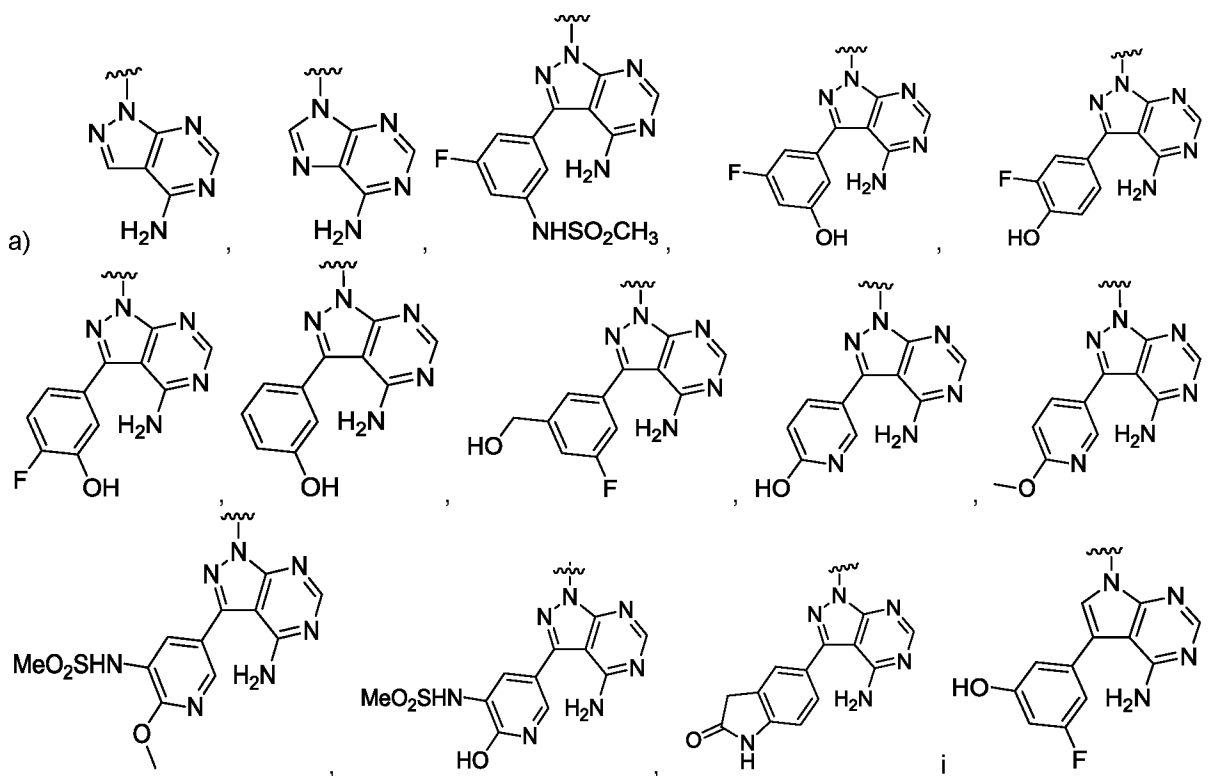
30 R^8 вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл;

40 R^{8a} вибраний із групи, що включає алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл;

R^{8b} вибраний із групи, що включає водень, алкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл; та

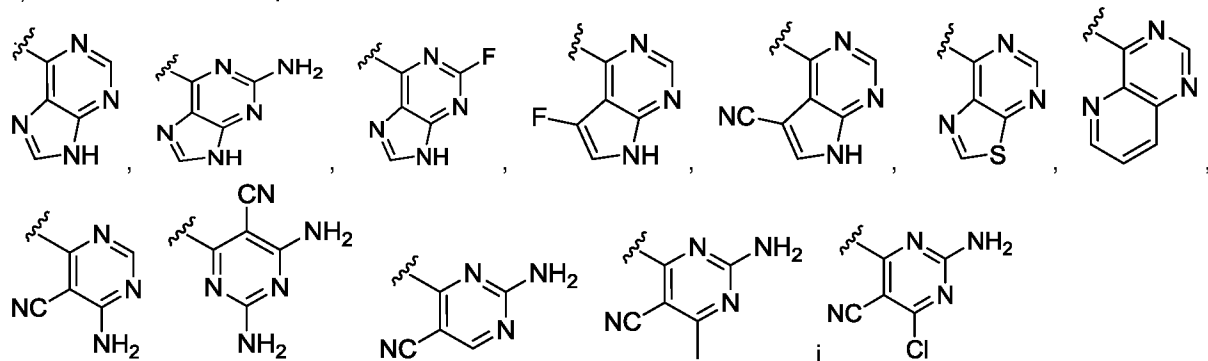
45 R^{8c} вибраний із групи, що включає алкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, пергалогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил і гетероцикліл.

2. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, причому R^1 вибраний із



або

5 b) $-NH-R^{1a}$; де R^{1a} вибраний із



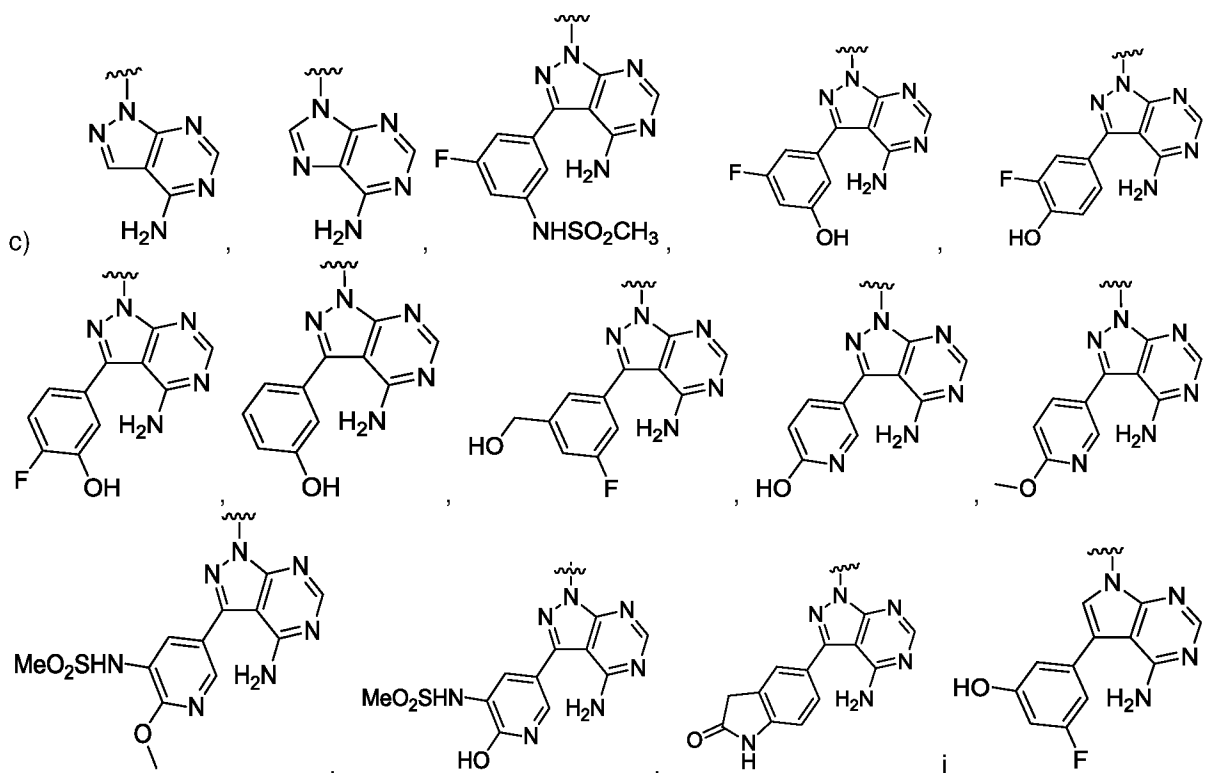
3. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або п. 2, де R^2 вибраний із водню і алкілу.

10 4. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-3, де R^3 являє собою заміщений або незаміщений арил.

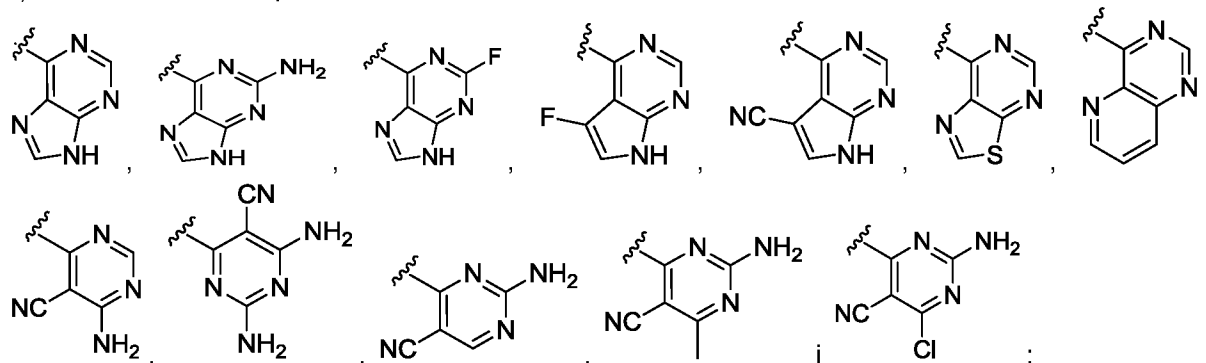
5. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-4, де R^3 вибраний із фенілу, 3-фторфенілу, 4-фторфенілу, 3,5-дифторфенілу, 3,4-дифторфенілу, 3-фтор-5-метилфенілу, 3-метилфенілу і 3-трифторметоксифенілу.

15 6. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^4 незалежно у кожному випадку вибраний із галогену і алкілу.

7. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-6, де R^1 вибраний із



5 d) $-NH-R^{1a}$; де R^{1a} вибраний із



R^2 вибраний із водню і алкілу;

R^3 являє собою заміщений або незаміщений арил; і

10 R^4 незалежно у кожному випадку вибраний із галогену і алкілу.

8. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7, де сполука вибрана з

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

15 2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

4-аміно-6-((1-(4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-ону;

4-аміно-6-((1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

4-аміно-6-((1-(6-метил-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

20 2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-((2-фтор-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

4-аміно-6-((1-(3-(3-фторфеніл)-6-метил-4-оксо-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-ону;

25 2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4H-хінолізин-4-ону;

2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-феніл-4H-хінолізин-4-ону;

4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4H-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;

2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хінолізин-4-ону;

[illegible]

- (S)-2-аміно-4-хлор-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-7-фтор-3-феніл-2-(1-(піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)етил)-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-((4-аміно-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 5 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-ону;
 N-(3-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл)метансульфонамід;
 10 2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-3-(4-фтор-3-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 15 2-(1-(4-аміно-3-(3-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-5-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 20 2-(1-(4-аміно-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-3-(2-оксоіндолін-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 (S)-2-(1-(4-аміно-3-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 25 N-(5-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-2-метоксипіридин-3-іл)метансульфонамід;
 (S)-N-(5-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-2-гідроксипіридин-3-іл)метансульфонамід та
 30 2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-5-(гідроксиметил)феніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону.
 9. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-8, де сполука вибрана з:
 2-(1-((9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 35 4-аміно-6-((1-(4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-(1-((9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-4Н-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 4-аміно-6-((1-(6-метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-(1-((2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 40 2-(1-((2-фтор-9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(3-(3-фторфеніл)-6-метил-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-(1-((9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-((2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-ону;
 45 2-(1-((9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-(1-((2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4Н-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 50 4-аміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-6-метил-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-(1-((2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-6-метил-4Н-хінолізин-4-ону;
 4-аміно-6-((1-(3-(3,4-дифторфеніл)-6-метил-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 55 2-аміно-4-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-аміно-4-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбонітрилу;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-6-метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 60

- 4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-6-метил-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-(1-((9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-6-метил-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 5 (S)-2-аміно-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-2-аміно-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-4-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрилу;
 10 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 15 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(м-толіл)-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(м-толіл)-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-2-(1-((2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 20 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-(3-(трифторметокси)феніл)-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(4-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-7-фтор-2-(1-((5-фтор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)етил)-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 25 4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 30 2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)пропіл)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 2-(1-((2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно)пропіл)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4Н-хінолізин-4-ону;
 (S)-4-аміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 35 (S)-2,4-діаміно-6-((1-(3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-2-(1-((9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4Н-хінолізин-4-ону;
 (S)-2-(1-((2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-7-фтор-4Н-хінолізин-4-ону;
 (S)-7-фтор-3-феніл-2-(1-(тіазоло[5,4-d]піримідин-7-іламіно)етил)-4Н-хінолізин-4-ону;
 40 (S)-2-аміно-4-хлор-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
 (S)-7-фтор-3-феніл-2-(1-(піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)етил)-4Н-хінолізин-4-ону;
 N-(3-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл)метансульфонамід;
 45 2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-3-(4-фтор-3-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 50 2-(1-(4-аміно-3-(3-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-5-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 55 2-(1-(4-аміно-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону;
 2-(1-(4-аміно-3-(2-оксоіндолін-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-4Н-хінолізин-4-ону і
 N-(5-(4-аміно-1-(1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-2-метоксипіридин-3-іл)метансульфонамід;
 60

10. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-9, де сполука вибрана з
4-аміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрилу;
4-аміно-6-((1-(7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4-оксо-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
5 карбонітрилу;
2-(1-((2-аміно-9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-7-фтор-3-(3-фторфеніл)-4Н-хінолізин-4-ону;
(S)-2,4-діаміно-6-((1-(7-фтор-4-оксо-3-феніл-4Н-хінолізин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-
карбонітрилу і
2-(1-(4-аміно-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-7-фтор-3-феніл-
10 4Н-хінолізин-4-ону.
11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, її таутомерну форму, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-10 і фармацевтично прийнятний носій.
12. Спосіб лікування або попередження розладу, який є чутливим до інгібування активності РІЗК, у ссавця, що страждає від нього, який включає введення ссавцю, що має потребу в такому
15 лікуванні, терапевтично ефективної кількості сполуки, її таутомерної форми, її стереоізомера або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-10.
13. Спосіб за п. 12, де вказаний розлад являє собою рак, розлади, пов'язані з запаленнями, або аутоімунні розлади.
14. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна
20 сіль за будь-яким із пп. 1-10 для застосування у лікуванні або попередженні розладу, який є чутливим до інгібування активності РІЗК, у ссавця, що страждає від нього.
15. Сполука формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 14, де вказаний розлад являє собою рак, розлади, пов'язані з запаленнями, або аутоімунні розлади.
- 25

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601