



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82205 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 29/00

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОНДЕНСОВАНІ ПОХІДНІ АЗОЛПІРИМІДИНУ

1

2

(21) a200504176

(22) 18.09.2003

(24) 25.03.2008

(86) PCT/EP2003/010377, 18.09.2003

(31) 02021861.6

(32) 30.09.2002

(33) EP

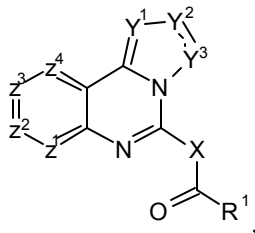
(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) ШІМАДА МІТСУЮКІ, МУРАТА ТОШІКІ,
ФУЧІКАМІ КІНДЖІ, ЦУІШІТА ХІДЕКІ, ОМОРИ
НАОКІ, КАТО ІССЕІ, МІУРА МАМІ, УРБАХНС
КЛАУС, DE/JP, ГАНТЕР ФЛОРІАН, АТ/JP, БЕЙКОН
КЕВІН, GB/JP

(73) БАЙЕР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КОРПОРЕЙШН

(56) US 3 644 354
VLACHOS C J ET AL: "A SPECIFIC INHIBITOR OF
PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, 2-(4-
MORPHOLINYL)-8-PHENYL-4H-1-BENZOPYRAN-4-
ONE (LY294002)" JOURNAL OF BIOLOGICAL
CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF
BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US,
vol. 269, no. 7, 18 February 1994 (1994-02-18),
pages 5241-5248UI M ET AL: "Wortmannin as a unique probe for an
intracellular signalling protein, phosphoinositide 3-
kinase" TIBS TRENDS IN BIOCHEMICAL
SCIENCES, ELSEVIER PUBLICATION,
CAMBRIDGE, EN, vol. 20, no. 8, August 1995 (1995-
08), pages 303-307

(57)

1. Конденсована похідна азолпіримідину формули
(I), її таутомерна або стереоізомерна форма:

де:

X означає CR⁵R⁶ або NH;Y¹ означає CR³ або N;хімічний зв'язок між Y²---Y³ означає
одинарний зв'язок або подвійний зв'язок, за умови,
що якщо Y²---Y³ означає подвійний зв'язок, то
Y² і Y³ означають CH іякщо Y²---Y³ означає одинарний зв'язок,
то Y² і Y³ незалежно означають CR³R⁴;Z¹, Z², Z³ і Z⁴ незалежно означають CH,
CR² або N;R¹ означає феніл, що необов'язково
містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка
включає R¹¹, C₃₋₈циклоалкіл, що необов'язково
містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка
включає R¹¹, C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить
як замісники один чи більшу кількість атомів
галогенів,або
3-15-членне моно- або біциклічне гетероциклічне
кільце, що є насиченим або ненасиченим,
необов'язково містить від 1 до 3 замісників,
вибраних з групи, що включає R¹¹ і містить від 1 до
3 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає N,
O і S,

де:

R¹¹ означає галоген, нітро-, гідрокси-,
ціано-, карбокси-, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-
(гідроксид C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-
(C₁₋₆ацил)аміно-, N-(форміл)-N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-
(C₁₋₆алкансульфоніл)аміно-, N-(карбоксид C₁₋₆алкіл)-
N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(C₁₋₆алкоксикарбоніл)аміно-,
N-[N,N-ді(C₁₋₆алкіл)амінометилен]аміно-, N-[N,N-
ді(C₁₋₆алкіл)аміно(C₁₋₆алкіл)метилен]аміно-, N-[N,N-
ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₂₋₆алкенил]аміногрупу,
амінокарбоніл, N-(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, N,N-
ді(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, C₃₋₈циклоалкіл, C₁₋₆
алкілтіо, C₁₋₆алкансульфоніл, сульфамойл, C₁₋₆
алкоксикарбоніл, фенілC₁₋₆алкоксикарбоніл, де
зазначений фенільний фрагмент необов'язково
містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що
включає R¹⁰¹,C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить як замісники 1,
2 чи 3 атоми галогену,
C₁₋₆алкокси, що необов'язково містить як замісники
1, 2 чи 3 атоми галогену,

(13) C2

(11) 82205

(19) UA

або

5-7-членне насичене або ненасичене кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає N, і необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає R¹⁰¹,

де:
R¹⁰¹ означає галоген, карбокси, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно-, амінокарбоніл, N-(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, C₁₋₆алкіл і C₁₋₆алкокси;

R² означає гідрокси, галоген, нітро-, ціано-, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(гідроксис₁₋₆алкіл)аміно-, N-(гідроксис₁₋₆алкіл)-N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, C₁₋₆ацилокси, аміноC₁₋₆ацилокси, C₃₋₆алкеніл, феніл,

5-7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає O і N, і необов'язково містить як замісники гідрокси, C₁₋₆алкіл, N-(C₁₋₆ацил)аміно-, феніл, фенілC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить як замісники R²¹,

або
C₁₋₆алкокси; що необов'язково містить як замісники R²¹,

де:
R²¹ означає ціаногрупу, 1, 2 чи 3 атоми галогену, гідрокси, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно-, C₁₋₆алкокси, гідроксис₁₋₆алкокси, -C(O)-R²⁰¹, -NHC(O)-R²⁰¹, C₃₋₆циклоалкіл, фталімідил, 2-оксо-1,3-оксазолідиніл, феніл або 5-чи 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає O і N, і необов'язково містить як замісники гідрокси, C₁₋₆алкіл, N-(C₁₋₆ацил)аміногрупу або бензил,

де:
R²⁰¹ означає гідрокси, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(галогенфенілC₁₋₆алкіл)аміногрупу, C₁₋₆алкіл, аміноC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає O і N;

R³ означає водень, галоген, амінокарбоніл або C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить як замісники фенілC₁₋₆алкокси або 1, 2 чи 3 атоми галогену;

R⁴ означає водень або C₁₋₆алкіл;

R⁵ означає водень або C₁₋₆алкіл; і

R⁶ означає галоген, водень або C₁₋₆алкіл
або їх фізіологічно прийнятні солі.

2. Конденсована похідна азолпіримідину формули (I), її таутомерна або стереоізомерна форма або їх фізіологічно прийнятні солі за п. 1,

де:

X означає CR⁵R⁶ або NH;

Y¹ означає CR³ або N;

хімічний зв'язок між Y²---Y³ означає одинарний зв'язок або подвійний зв'язок,

за умови, що якщо Y²---Y³ означає подвійний зв'язок, то

Y² і Y³ означають CH, і

якщо Y²---Y³ означає одинарний зв'язок, то Y² і Y³ незалежно означають CR³R⁴;

Z¹, Z², Z³ і Z⁴ незалежно означають CH, CR² або N;

R¹ означає C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить як замісники 1, 2 чи 3 атоми галогену, або одне з таких кілець, вибраних із групи, яка включає циклопропіл, циклогексил, піперидиніл, піперазиніл, піроліл, піразоліл, фурил, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, ізоімідазоліл, піразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол, феніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1-бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, бензотриазоліл, індолил, індазоліл, імідазо[1,2-a]піридиніл, хінолініл і 1,8-нафтиридиніл,

де:

зазначені кільця необов'язково містять від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка включає гідрокси, галоген, нітро-, ціаногрупу, карбокси, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(C₁₋₆ацил)аміно-, N-(C₁₋₆алкоксикарбоніл)аміно-, N-(форміл)-N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N[N,N-ді(C₁₋₆алкіл)амінометил]аміно-, N[N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно(C₂₋₆алкеніл)аміногрупу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкансульфоніл, сульфамойл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкоксикарбоніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піролідиніл, піридил, фенілC₁₋₆алкоксикарбоніл, тіазоліл, що необов'язково містить як замісник піридил, піперазиніл, що необов'язково містить як замісники C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкокси і C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить як замісники 1, 2 чи 3 атоми галогену;

R² означає гідрокси, галоген, нітро-, ціаногрупу, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(гідроксис₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(гідроксис₁₋₆алкіл)-N-(C₁₋₆алкіл)аміногрупу, C₂₋₆алкеніл, C₁₋₆ацилокси, аміноC₁₋₆ацилокси, фурил, морфоліно, феніл, піперидино, піролідиніл, що необов'язково містить як замісник C₁₋₆ациламіногрупу, піперидино, що необов'язково містить як замісники гідрокси, C₁₋₆алкіл, піперазиніл, що необов'язково містить як замісники C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить як замісники ціаногрупу, 1,2 чи 3 атоми галогену, гідрокси, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)аміногрупу, C₃₋₆циклоалкіл, тетразоліл, тетрагідропіраніл, морфоліно, фталімідил, 2-оксо-1,3-оксазолідиніл, феніл, -C(O)-R²⁰¹, піролідиніл, що необов'язково містить як замісник C₁₋₆ациламіногрупу, піперидино, що необов'язково містить як замісники гідрокси, C₁₋₆алкіл,

R³ означає водень, галоген, C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить як замісники фенілC₁₋₆алкокси або 1, 2 чи 3 атоми галогену;

R⁴ означає водень або C₁₋₆алкіл;

R⁵ означає водень або C₁₋₆алкіл; і

R⁶ означає водень, галоген або C₁₋₆алкіл.

3. Конденсована похідна азолпіримідину формули (I), її таутомерна або стереоізомерна форма або їх фізіологічно прийнятні солі за п. 1,

де

X означає CR⁵R⁶ або NH;

Y^1 означає N;
 Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;
 хімічний зв'язок між $Y^2 \text{---} Y^3$ означає
 одинарний зв'язок;
 Z^4 означає CH;
 Z^1 , Z^2 і Z^3 незалежно означають CH, CR^2
 або N;

R^1 означає C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники 1, 2 чи 3 атоми галогену, або одне з таких кілець, вибраних із групи, яка включає циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, піперидиніл, піперазиніл, піроліл, піразоліл, фурил, тієніл, тiazоліл, іzотiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, ізоімідазоліл, піразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл, феніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1-бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, бензотриазоліл, індоліл, індазоліл, імідазо[1,2-a]піридиніл, хінолініл і 1,8-нафтиридиніл,

де
 зазначені кільця необов'язково містять від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка включає гідрокси, галоген, нітро-, ціаногрупу, карбокси, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідроксі C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-(C_{1-6} ацил)аміно-, N-(C_{1-6} алкоксикарбоніл)аміно-, N-(форміл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно(C_{2-6} алкеніл)аміно-, N-(C_{1-6} алкан)сульфоніламіно-, N[N,N-ді(C_{1-6} алкіл)амінометиле]ніамогрупу, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкансульфоніл, сульфамойл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксикарбоніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піролідиніл, піридил, феніл C_{1-6} алкоксикарбоніл, піперазиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкоксил і C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники 1, 2 чи 3 атоми галогену;

R^2 означає галоген, гідрокси, нітро-, ціано-, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідроксі C_{1-6} алкіл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, (C_{2-6} алкеніл, фурил, піперидино, морфоліно, феніл, піролідиніл, що необов'язково містить як замісник N-(C_{1-6} ацил)аміно-, піперидино, що необов'язково містить як замісники гідрокси, піперазиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, феніл C_{1-6} алкіл;

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники аміно-, ціаногрупу, C_{1-6} алкоксикарбоніл, морфоліно або 1, 2 чи 3 атоми галогену, або

C_{1-6} алкокси, що необов'язково містить як замісники гідрокси, ціаногрупу, карбокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} ацил, C_{1-6} алкоксикарбоніл, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, амінокарбоніл, аміно C_{1-6} алкілкарбоніл, N-(галогенбензил)амінокарбоніл, гідроксі C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкіл, морфоліно, морфолінокарбоніл, піролідиніл, піроліл, піперидино, фталімідил, або

піперазиніл, що необов'язково містить як замісники бензил;

R^3 означає водень;
 R^4 означає водень;
 R^5 означає водень; і
 R^6 означає водень.

4. Конденсована похідна азолпіримідину формули (I), її тауомерна або стереоізомерна форма або їх фізіологічно прийнятні солі за п. 1,

де
 X означає CR^5R^6 або NH;
 Y^1 означає N;
 Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;

хімічний зв'язок між $Y^2 \text{---} Y^3$ означає одинарний зв'язок;

Z^4 означає CH;

Z^1 , Z^2 і Z^3 незалежно означають N, CH або CR^2 ;

R^1 означає циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, 2-фурил, 3-фурил, імідазоліл, піримідиніл, піридазиніл, піперазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3-бензотіазоліл, хіноліл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1H-пірол-2-іл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, 1H-пірол-3-іл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл,

піразоліл, що необов'язково містить як замісники 1 або 2 групи C_{1-6} алкіл,

ізоксазоліл, що необов'язково містить як замісники 1 або 2 групи C_{1-6} алкіл,

2-тієніл, що необов'язково містить як замісники хлор, нітро-, ціаногрупу або C_{1-6} алкіл,

3-тієніл, що необов'язково містить як замісники хлор, нітро-, ціаногрупу або C_{1-6} алкіл,

піперидиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкоксикарбоніл або

бензилоксикарбоніл, феніл, що необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка включає фтор, хлор, гідрокси, нітро-, ціаногрупу, карбокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксикарбоніл, аміно-, N(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміно-, N-(C_{1-6} алкоксикарбоніл)аміно-, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(форміл)-N- C_{1-6} алкіламіногрупу, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкансульфоніл, сульфамойл, піроліл, імідазоліл, піразоліл і піперазиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл,

піридил, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, яка включає хлор, гідрокси, карбокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідроксі C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміно-, N-(C_{1-6} алкан)сульфоніламіно-, N[N,N-ді(C_{1-6} алкіл)амінометиле]ніамогрупу, і

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники 3 атоми галогену,

піразиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, 1,3-триазоліл, що необов'язково містить

1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає C_{1-6} алкіл, піридил і N-(C_{1-6} алкоксикарбоніл)аміногрупу,

індоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл,

бензімідазоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл або тригалоген C_{1-6} алкіл,

1,2,3-бензотриазоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл,
1,8-нафтиридиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники 3 атоми галогену,
 C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники три атоми галогену;

R^2 означає фтор, хлор, бром, гідрокси, нітрогрупу, вініл, ціано-, аміногрупу, аміноацетокси, $N-(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N,N-ді(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(гідроксіC_{1-6}алкіл)-N-(C_{1-6}алкіл)аміногрупу$, 2-фурил, піперидино, морфоліно, феніл, піролідініл, що необов'язково містить як замісник ацетамідогрупу, піперидино, що необов'язково містить як замісники гідрокси, піперазиніл, що необов'язково містить як замісники метил, бензил, C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники ціаногрупу, 3 атоми фтору, карбокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, тетрагідропіраніл або морфоліно, C_{1-6} алкокси, що необов'язково містить як замісники гідрокси, ціаногрупу, метокси, метоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, карбокси, аміноацетил, диметиламіногрупу, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, фторбензиламінокарбоніл, циклопропіл, піролідініл, піперидино, тетрагідропіраніл, морфоліно, морфолінокарбоніл, 2-оксо-1,3-оксазолідин-4-іл, фталімід-N-ил,

R^3 означає водень;

R^4 означає водень;

R^5 означає водень; і

R^6 означає водень.

5. Конденсована похідна азолпримідину формули (I), її таутомерна чи стереоізомерна форма або їх фізіологічно прийнятні солі за п. 1,

де

X означає CR^5R^6 або NH;

Y^1 означає N;

Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;

хімічний зв'язок між $Y^2 \cdots Y^3$ означає одинарний зв'язок;

Z^3 і Z^4 означають CH;

Z^1 і Z^2 незалежно означають CH або CR^2 ;

R^1 означає циклопропіл, циклопентил, циклогексил, 2-фурил, 3-фурил, імідазоліл, 1H-пірол-2-іл, 1H-пірол-3-іл, піримідиніл, піридазиніл, піперазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3-бензотіазоліл, хіноліл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, піроліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, піразоліл, що необов'язково містить як замісники 1 або 2 групи C_{1-6} алкіл, ізоксазоліл, що необов'язково містить як замісники 1 або 2 групи C_{1-6} алкіл, 2-тієніл, що необов'язково містить як замісники хлор, нітро-, ціаногрупу або C_{1-6} алкіл, 3-тієніл, що необов'язково містить як замісники хлор, нітро-, ціаногрупу або C_{1-6} алкіл, піперидиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл, феніл, що необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка включає фтор,

хлор, гідрокси, нітро-, ціаногрупу, карбокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксикарбоніл, аміно-, $N-(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(C_{1-6}ацил)аміно-$, $N-(C_{1-6}алкоксикарбоніл)аміно-$, $N,N-ді(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(форміл)-N-C_{1-6}алкіламіногрупу$, $C_{1-6}алкілтіо$, $C_{1-6}алкансульфоніл$, сульфамойл, піроліл, імідазоліл, піразоліл і піперазиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл,

піридил, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, яка включає хлор, гідрокси, карбокси, C_{1-6} алкокси, $C_{1-6}алкілтіо$, аміно-, $N-(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(гідроксіC_{1-6}алкіл)аміно-$, $N,N-ді(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(C_{1-6}ацил)аміно-$, $N-(C_{1-6}алкан)сульфоніламіно-$, $N[N,N-ді(C_{1-6}алкіл)амінометиле]аміногрупу$, і C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники 3 атоми галогену,

піразиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, 1,3-тіазоліл, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає C_{1-6} алкіл, піридил і $N-(C_{1-6}алкоксикарбоніл)аміногрупу$, індоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, бензімідазоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл або тригалоген C_{1-6} алкіл, 1,2,3-бензотриазоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, 1,8-нафтиридиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники 3 атоми галогену,

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники три атоми галогену;

R^2 означає фтор, хлор, бром, гідрокси, нітрогрупу, вініл, ціано-, аміногрупу, аміноацетокси, $N-(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N,N-ді(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(гідроксіC_{1-6}алкіл)-N-(C_{1-6}алкіл)аміногрупу$, 2-фурил, піперидино, морфоліно, феніл, піролідініл, що необов'язково містить як замісник ацетамідогрупу, піперидино, що необов'язково містить як замісники гідрокси, піперазиніл, що необов'язково містить як замісники метил, бензил,

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники ціаногрупу, 3 атоми фтору, карбокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, тетрагідропіраніл або морфоліно, або

C_{1-6} алкокси, що необов'язково містить як замісники гідрокси, ціаногрупу, метокси, метоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, карбокси, аміноацетил, диметиламіногрупу, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, фторбензиламінокарбоніл, циклопропіл, піролідініл, піперидино, тетрагідропіраніл, морфоліно, морфолінокарбоніл, 2-оксо-1,3-оксазолідин-4-іл, фталімід-N-ил;

R^3 означає водень;

R^4 означає водень;

R^5 означає водень; і

R^6 означає водень.

6. Конденсована похідна азолпримідину формули (I), її таутомерна чи стереоізомерна форма або їх фізіологічно прийнятні солі за п. 1,

де

X означає CR^5R^6 або NH; Y^1 означає N; Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;хімічний зв'язок між $Y^2 \cdots Y^3$ означає
одинарний зв'язок; Z^1 і Z^4 означають CH; Z^2 і Z^3 незалежно означають CH або CR^2 ; R^1 означає циклопропіл, цикlopентил,циклогексил, 2-фурил, 3-фурил, імідазоліл, 1H-пірол-2-іл, 1H-пірол-3-іл, піримідиніл, піперазиніл, піридазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3-бензотіазоліл, хіноліл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, піроліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл,піразоліл, що необов'язково містить як замісники 1 або 2 групи C_{1-6} алкіл, ізоксазоліл, що необов'язково містить як замісники 1 або 2 групи C_{1-6} алкіл,2-тієніл, що необов'язково містить як замісники хлор, нітро-, ціаногрупу або C_{1-6} алкіл,3-тієніл, що необов'язково містить як замісники хлор, нітро-, ціаногрупу або C_{1-6} алкіл,піперидиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл, феніл, що необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка включає фтор, хлор, гідрокси, нітро-, ціаногрупу, карбокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксикарбоніл, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміно-, N-(C_{1-6} алкоксикарбоніл)аміно-, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(форміл)-N- C_{1-6} алкіламіногрупу, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкансульфоніл, сульфамойл, піроліл, імідазоліл, піразоліл і піперазиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл,піридил, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані в групі, яка включає хлор, гідрокси, карбокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідроксид- C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміно-, N-(C_{1-6} алкан)сульфоніламіно-, N[N,N-ді(C_{1-6} алкіл)амінометиле]аміногрупу, C_{1-6} алкоксифеніл, C_{1-6} алкокси і C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники 3 атоми галогену,піразиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, 1,3-тріазоліл, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані в групі, яка включає C_{1-6} алкіл, піридил і N-(C_{1-6} алкоксикарбоніл)аміногрупу, індоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл,бензімідазоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл або тригалоген- C_{1-6} алкіл, 1,2,3-бензотриазоліл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, 1,8-нафтиридиніл, що необов'язково містить як замісники C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники 3 атоми галогену, C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники три атоми галогену; R^2 означає фтор, хлор, бром, гідрокси, нітрогрупу, вініл, ціано-, аміногрупу, аміноацетокси, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідроксид- C_{1-6} алкіл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, 2-фурил, піперидино, морфоліно, феніл, піролідиніл, що необов'язково містить як замісник ацетамідогрупу, піперидино, що необов'язково містить як замісники метил, бензил, C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники ціаногрупу, 3 атоми фтору, карбокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, тетрагідропіраніл або морфоліно, або C_{1-6} алкіл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміногрупу,

2-фурил,

піперидино, морфоліно, феніл,

піролідиніл, що необов'язково містить як замісник ацетамідогрупу, піперидино, що необов'язково містить як замісники гідрокси, піперазиніл, що необов'язково містить як замісники метил, бензил, C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить як замісники ціаногрупу, 3 атоми фтору, карбокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, тетрагідропіраніл або морфоліно, або C_{1-6} алкокси, що необов'язково містить як замісники гідрокси, ціаногрупу, метокси, метоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, карбокси, аміноацетил, диметиламіногрупу, амінокарбоніл; метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, фторбензиламінокарбоніл, циклопропіл, піролідиніл, піперидино, тетрагідропіраніл, морфоліно, морфолінокарбоніл, тетразоліл, 2-оксо-1,3-оксазолідин-4-іл, фталімід-N-ил; R^3 означає водень; R^4 означає водень; R^5 означає водень; і R^6 означає водень.

7. Конденсована похідна азолпіримідину формули (I), її таутомерна чи стереоізомерна форма або їх фізіологічно прийнятні солі за п. 1, де

X означає CR^5R^6 або NH; Y^1 означає N; Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;хімічний зв'язок між $Y^2 \cdots Y^3$ означає
одинарний зв'язок; Z^3 і Z^4 означають CH; Z^1 і Z^2 незалежно означають CH або CR^2 ; R^1 означає 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, бензімідазоліл,

піридил, що необов'язково містить як замісники гідрокси, аміно- або метилсульфоніламіногрупу, або

1,3-тіазоліл, що необов'язково містить як замісник 1 або 2 метильні групи;

 R^2 означає фтор, хлор, бром, морфоліно, піперазиніл, метилпіперазиніл, метил, трифторметил або C_{1-6} алкокси, що необов'язково містить як замісники гідрокси, ціаногрупу, карбокси, диметиламінокарбоніл, тетрагідропіраніл, морфоліно, морфолінокарбоніл, тетразоліл або фталімід-N-ил; R^3 означає водень; R^4 означає водень; R^5 означає водень; і R^6 означає водень.

8. Конденсована похідна азолпіримідину формули (I), її таутомерна чи стереоізомерна форма або їх фізіологічно прийнятні солі за п. 1,

X означає CR^5R^6 або NH; Y^1 означає N; Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;хімічний зв'язок між $Y^2 \cdots Y^3$ означає
одинарний зв'язок; Z^1 , Z^3 і Z^4 означають CH; Z^2 означає CR^2 ;

R¹ означає 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, бензимидазоліл, піридил, що необов'язково містить як замісники гідрокси, аміно- або метилсульфоніламіногрупу, або

1,3-тіазоліл, що необов'язково містить як замісник 1 або 2 метильні групи,

R² означає фтор, хлор, бром, морфоліно, піперазиніл, метилпіперазиніл, метил, трифторметил, C₁₋₆алкокси, що необов'язково містить як замісники гідрокси, ціаногрупу, карбокси, диметиламінокарбоніл, тетрагідропіраніл, морфоліно, морфолінокарбоніл, тетразоліл або фталілід-N-ил;

R³ означає водень;

R⁴ означає водень;

R⁵ означає водень; і

R⁶ означає водень.

9. Конденсована похідна азолпіримідину формули (I), її тауомерна чи стереоізомерна форма або їх фізіологічно прийнятні солі за п. 1, де зазначена похідна вибрана з групи, яка включає такі сполуки:

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

2-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-піридин-3-ілетіленол;

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

6-(ацетамідо)-N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-{5-[2-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід;

2-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл)окси)-N,N-диметилацетамід;

2-[7-метокси-8-(тетрагідро-2H-піран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетіленол;

2-[8-(2-гідроксіетокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетіленол;

2-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл)окси)оцтова кислота;

4-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл)окси)бутанова кислота;

2-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл)окси)ацетонітрил;

2-[7-метокси-8-(2H-тетразол-5-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетіленол;

2-[7-метокси-8-(4-морфолін-4-іл-оксобутокс)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетіленол;

5-[1-гідрокси-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)вініл]піридин-3-ол;

N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксінікотинамід;

6-(ацетамідо)-N-(7,9-диметокси-8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксінікотинамід;

5-гідрокси-N-(7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-[(4-метоксибензил)окси]нікотинамід;

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксінікотинамід;

5-гідрокси-N-[8-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

N-(7-бром-8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

6-аміно-N-(8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

1-(1H-бензимидазол-5-іл)-2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)етіленол;

2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл)етіленол;

N-(9-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-(8-бром-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-(8-бром-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-(8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-(8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-[8-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-(7-фтор-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-(7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-(8-хлор-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

6-(ацетамідо)-N-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

1-(1H-бензимидазол-5-іл)-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)етіленол;

N-{5-[1-гідрокси-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)вініл]піридин-2-іл}ацетамід;

6-метил-N-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

1-(1H-бензимидазол-5-іл)-2-[8-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]етіленол;

N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбоксамід;

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбоксамід;

N-[7-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-(7,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-{5-[2-(7,9-диметокси-8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід;

N-{5-[2-(7-бром-9-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід і

2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-піридин-3-ілетіленол.

10. Лікарський засіб, що має властивості інгібітора фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), що містить як активний інгредієнт конденсовану похідну азолпіримідину, її таутомерну або стереоізомерну форму або її фізіологічно прийнятну сіль, вказану в п. 1.

11. Лікарський засіб за п. 10, що додатково містить один або більшу кількість фармацевтично прийнятних наповнювачів.

12. Лікарський засіб за п. 10, в якому конденсована похідна азолпіримідину, її таутомерна або стереоізомерна форма або її фізіологічно прийнятна сіль є інгібітором PI3K- γ .

13. Застосування конденсованої похідної азолпіримідину формули I, її таутомерної або стереоізомерної форми або її фізіологічно прийнятної солі, вказаної в п. 1, для виготовлення лікарського засобу для лікування і/або запобігання

розладу або захворювання, пов'язаного з активністю PI3K.

14. Застосування конденсованої похідної азолпіримідину формули I, її таутомерної або стереоізомерної форми або її фізіологічно прийнятної солі, вказаної в п. 1, для виготовлення лікарського засобу для лікування і/або запобігання розладу або захворювання, пов'язаного з активністю PI3K- γ .

15. Спосіб інгібування PI3K шляхом введення ефективної кількості сполуки формули I, вказаної в п. 1.

16. Спосіб інгібування PI3K- γ шляхом введення ефективної кількості сполуки формули I, вказаної в п. 1.

Даний винахід стосується нових конденсованих похідних азолпіримідину, способів їх одержання та фармацевтичних композицій, які їх містять. Конденсовані похідні азолпіримідину, що відповідають цьому винаходу, мають підвищену активність при інгібуванні фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), особливо при інгібуванні PI3K- γ , та можуть використовуватися для профілактики і лікування захворювань, пов'язаних з активністю PI3K, і особливо - PI3K- γ .

Точніше, конденсовані похідні азолпіримідину, що відповідають цьому винаходу, можуть застосовуватись для лікування і профілактики таких захворювань: запальних та імунорегulatorних захворювань, таких як астма, atopічний дерматит, риніт, алергійні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), септичний шок, захворювань суглобів, аутоімунних патологій, таких як ревматоїдний артрит і хвороба Грейвса, раку, порушення скорочувальної здатності міокарда, серцевої недостатності, тромбоемболії, ішемії й атеросклерозу.

Сполуки, що відповідають цьому винаходу, є застосовними для лікування легеневої гіпертензії, ниркової недостатності, гіпертрофії серця, а також нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, діабету й вогнищевої ішемії, оскільки в людей і тварин ці захворювання також пов'язані з активністю PI3K.

Вважається, що шляхи сигнальної трансдукції, що йдуть від хемоатрактантних рецепторів, є важливими мішенями в керуванні рухливості лейкоцитів при запальних захворюваннях. Перенос лейкоцитів керується хемоатрактантними факторами, що активують рецептори, пов'язані з G-білком (GPCR), і таким чином запускають складну послідовність наступних клітинних подій. Сигнальна трансдукція по одному з цих шляхів, що приводить до мобілізації вільного внутрішньоклітинного Ca^{2+} , реорганізація цитоскелету і спрямованому руху, зумовлюється

ліпідними вторинними месенджерами, які утворилися внаслідок активності фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) [1, 2].

PI3K фосфорилує D3-гідроксил мембранного фосфоліпіду фосфатидилінозит-4,5-біфосфату ($\text{PtdIns}(4,5)\text{P}_2$) з утворенням фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфату ($\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$). Згідно зі специфічністю субстрату і структурою білка сімейство PI3K утворює три класи [4-6]. Для переносу лейкоцитів особливо важливим є клас I PDKs, що бере участь в індукованих рецептором відповідях клітин зони запалення; у свою чергу, він поділяється на підкласи IA ($\text{p}110\alpha\beta\delta$) та IB ($\text{p}10\gamma$).

Ферменти класу IA ($\text{p}110\alpha\beta\delta$) асоціюються з адаптерною субодиницею p85, що містить два домени SH2, з утворенням гетеродимерного комплексу. Цей комплекс здатний перебудовувати фосфотирозинові мотиви YxxM, що приводить до асоціації з тирозинкіназами рецептора і подальшої активації ферменту за допомогою тирозинкіназ рецептора [1, 2]. Вважається, що підтипи класу IA пов'язані з проліферацією клітин і канцерогенезом. Підтип IA при прояві своєї ферментної активності зв'язується з активованим онкогеном *ras*, що виявляється в багатьох ракових пухлинах. Також виявлено, що $\text{p}110\alpha$, і β відіграють важливу роль у рості ракових пухлин людини [3].

Ферменти класу IB ($\text{p}10\gamma$), експресія яких в основному обмежена лейкоцитами, активуються $\beta\gamma$ -комплексом G-білка і діють після 7 трансмембранними хемоатрактантних рецепторів [7-9]. Адаптерний білок p101, що не виявляє подібності з будь-яким іншим відомим білком, необхідний для вироблення відповіді $\text{p}110\gamma$ (PI3K γ) на вплив $\beta\gamma$ -комплексу G-білка [10-12].

Недавні дослідження, проведені на мишах, у яких була відсутня функціональна PI3K γ (миші PI3K γ -/-) і які були життєздатними, фертильними і мали нормальну тривалість життя за звичайних для мишей умов, показали, що при стимуляції агоністами GPCR, такими як fMLP, C5a чи IL-8, нейтрофіли не здатні продукувати $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$.

Це показало, що РВК γ є єдиною PI3K, що зв'язується з цими GPCR у цих клітинах [13-16]. Крім того, PtdIns(3,4,5)P $_3$ -залежна активація протеїнкінази B (PKB) у цих нейтрофілах також не відбувалася, тоді як PKB все ж могла активуватися GM-CSF або зимозаном, покритим Ig/C3b, за допомогою p110 α , β чи δ . У той самий час опосередковувані G-білком відповіді, такі як активація PLCP, не порушувалися. У мишей PI3K γ -/- порушувався розвиток тимоцитів і збільшувалася кількість нейтрофілів, моноцитів та еозинофілів [14]. Крім того, для нейтрофілів і макрофагів, виділених з мишей PI3K γ -/-, спостерігалися серйозні порушення міграції й окисний вибух (respiratory burst) у відповідь на вплив агоністів GPCR і хемотаксичних факторів [14, 16]. Також досліджено експресію PI3K γ у трансгенних мишей, які експресують зелений флуоресцентний білок (GFP) під контролем ендогенного стимулятора PI3K γ . GFP виявлений у клітинах селезінки і кісткового мозку й у нейтрофілах, що свідчить про те, що експресія PI3K γ обмежена кровотворними клітинами [15]. Здається, що в цілому фосфоінозитид-3-кіназа PI3K γ класу IB відіграє головну роль у керуванні транспортом лейкоцитів і в зв'язку з цим для забезпечення протизапального впливу повинна становити інтерес розробка ізотипно-селективних інгібіторів PI3K γ .

Гіпертрофічну відповідь може бути ініційовано за допомогою сигнальних шляхів PI3K. Зараз опубліковані дані нових досліджень, у яких встановлено роль шляху PTEN-PI3K γ при модулюванні скорочувальної здатності серцевого м'яза. У той час як PI3K α опосередковує зміну розміру клітини, що виявляється при гіпертрофії серця аж до паралічу серця, PI3K γ діє, як негативний регулятор скорочувальної здатності серця.

PTEN являє собою протеїнфосфатазу, що має "подвійну" специфічність, і недавно встановлено, що вона є фосфоінозитид фосфатазою, яка бере участь у передачі сигналів росту клітин. Показано, що супресор пухлини PTEN дефосфорилує фосфатиділінозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), що є важливим другим месенджером, який специфічно утворюється при впливі PI3K. PTEN знижує концентрацію PIP3 у клітинах і впливає на передачу сигналів клітинам, опосередковувану PI3K. Також повідомляють, що експресія домінантно-негативного PTEN у кардіоміоцитах пацієнтів у тканинній культурі приводить до гіпертрофії.

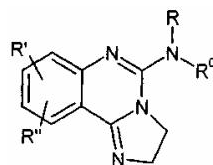
PI3K γ модулює базові рівні cAMP і регулює скорочувальну здатність клітин. У цьому дослідженні також показано, що зміни базового рівня cAMP сприяють посиленню скорочувальної здатності в мутантних мишей [17].

Тому результати цього дослідження показують, що РВК γ бере участь у скороченні міокарда і тому інгібітори, можливо, виявляться придатними препаратами для лікування застійної серцевої недостатності, ішемії, легеневої гіпертензії, ниркової недостатності, гіпертрофії серця, атеросклерозу, тромбоемболії та діабету.

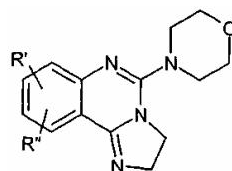
Інгібітор PI3K, який, як припускається, блокує трансдукцію сигналів від GPCR і активацію різних імунокомпетентних клітин, повинен мати широкий профіль протизапального впливу та потенційну застосовність для лікування запальних та імунорегуляторних захворювань [2], включаючи астму, atopічний дерматит, риніт, алергійні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), септичний шок, захворювання суглобів, аутоімунні патології, такі як ревматоїдний артрит і хвороба Грейвса, діабет, рак, порушення скорочувальної здатності міокарда, тромбоемболію [18] і атеросклероз.

Виявлено деякі інгібітори PI3-кінази: вортманін, вперше виділений, як грибний токсин з *Penicillium wortmannii* [19], споріднений, але менш повно охарактеризований деметоксивіридин і LY294002, морфолінова похідна кверцитину - інгібітор кінази [20], що має широкий спектр дії.

У [патенті США №3644354] розкриті 5-заміщені 2,3-дигідроімідазо[1,2-е]хіназоліни, які описуються загальною формулою:



де R і R 0 незалежно означають водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл; R' і R'' незалежно означають водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкоксил або



як гіпотензивні агенти та дилататори коронарних судин.

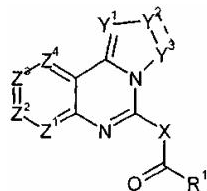
Однак у жодному з посилань не розкрито конденсований азолпіримідин, такий як (без накладення обмежень) азолпіримідин, азолпіридопіримідин, азолпіримідопіримідин, азолпіримідопіридазин, азолпіримідотриазин, азолптеридин, азолпіримідотетразин та інші похідні, що містять ациловану аміногрупу або -CR 5 R 6 -C(O)- (R 5 означає водень або C $_{1-6}$ алкіл і R 6 означає галоген, водень або C $_{1-6}$ алкіл) лінкер у положенні 5 чи 6 конденсованого азолпіримідину, що також справляє інгібуючу активність щодо PI3K.

Все ще залишається бажаним одержання сполуки, яка є придатною для лікування і профілактики запального захворювання, раку і/або порушень скорочувальної здатності міокарда, пов'язаних з активністю PI3K.

У результаті великих досліджень хімічної модифікації конденсованих похідних азолпіримідину автори цього винаходу виявили, що сполуки, які мають нову хімічну структуру, що

належать до даного винаходу, справляють інгібуючу активність щодо РІЗК і, зокрема, справляють інгібуючу активність щодо РІЗК-γ. Даний винахід здійснено на підставі цих даних.

Цей винахід стосується нових конденсованих похідних азолпіримідину формули (I), їх таутомерних і стереоізомерних форм та їх солей.



де

X означає CR^5R^6 або NH;

Y^1 означає CR^3 або N;

хімічний зв'язок між Y^2 — Y^3 означає ординарний зв'язок або подвійний зв'язок, за умови, що, якщо Y^2 — Y^3 означає подвійний зв'язок, то

Y^2 і Y^3 незалежно означають CR^4 або N, і

якщо Y^2 — Y^3 означає ординарний зв'язок, то Y^2 і Y^3 незалежно означають CR^4R^4 або NR^4 ;

Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 незалежно означають CH, CR^2 або N;

R^1 означає арил, що необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає R^{11} , C_{3-8} циклоалкіл, що необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає R^{11} , C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить в якості замісників арил, гетероарил, C_{1-6} алкоксарил, арилоксил, гетероарилоксил або один чи більшу кількість атомів галогенів,

C_{1-6} алкоксил, що необов'язково містить в якості замісників карбоксил, арил, гетероарил, C_{1-6} алкоксарил, арилоксил, гетероарилоксил або один чи більшу кількість атомів галогенів, або

3- - 15-членне моно- або біциклічне гетероциклічне кільце, що є насиченим або ненасиченим і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із групи, що включає N, O і S, і необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає R^{11} ,

де

R^{11} означає галоген, нітро-, гідрокси-, карбокси-, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідрокси C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміно-, N-(форміл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} алкансульфоніл)аміно-, N-(карбокси C_{1-6} алкіл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} алкоксикарбоніл)аміно-, N-[N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміном етилен]аміно-, N-[N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно(C_{1-6} алкіл)метиле]аміно-, N-[N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно C_{2-6} алкеніл]аміногрупу, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкілтіол, C_{1-6} алкансульфоніл, сульфамойл, C_{1-6} алкоксикарбоніл,

N-ариламіногрупу, де зазначений арильний фрагмент необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає R^{101} , N-(арил C_{1-6} алкіл)аміногрупу, де зазначений

арильний фрагмент необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає R^{101} , арил C_{1-6} алкоксикарбоніл, де зазначений арильний фрагмент необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає R^{101} ,

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить в якості замісників 1, 2 чи 3 атоми галогену, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно- або N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупу,

C_{1-6} алкоксил, що необов'язково містить в якості замісників 1, 2 чи 3 атоми галогену, N-(C_{1-6} алкіл)сульфонамід або N-(арил)сульфонамід, або

5- - 7-членне насичене або ненасичене кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що включає O, S і N, та необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає R^{101} ,

де

R^{101} означає галоген, карбоксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, піридил,

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить в якості замісників ціаногрупу або 1,2 чи 3 атоми галогену, або

C_{1-6} алкоксил, що необов'язково містить в якості замісників ціаногрупу, карбоксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл або 1, 2 чи 3 атоми галогену;

R^2 означає гідроксил, галоген, нітро-, ціано-, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідрокси C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідрокси C_{1-6} алкіл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, C_{1-6} ацилоксил, аміно C_{1-6} ацилоксил, C_{2-6} алкеніл, арил, 5- - 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що включає O, S і N, та необов'язково містить в якості замісників гідроксил, C_{1-6} алкоксил, оксо-, аміногрупу, аміно C_{1-6} алкіл, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)карбоніламіногрупу, феніл, феніл C_{1-6} алкіл, карбоксил, C_{1-6} алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, або N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, -C(O)- R^{20} ,

де

R^{20} означає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміногрупу або 5- - 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що включає O, S і N, та необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, оксо-, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміногрупу, феніл або бензил,

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить в якості замісників R^{21} ,

або

C_{1-6} алкоксил, що необов'язково містить в якості замісників R^{21} ,

де

R^{21} означає ціаногрупу, 1,2 чи 3 атоми галогену, гідроксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідрокси C_{1-6} алкіл)аміно-

, N-(галогенфенілC₁₋₆алкіл)аміногрупу, аміноC₂₋₆алкіленіл, C₁₋₆алкоксил, гідроксиC₁₋₆алкоксил, -C(O)-R²⁰¹, -NHC(O)-R²⁰¹, C₃₋₈циклоалкіл, ізоіндоліноіл, фталімідил, 2-оксо-1,3-оксазолідиніл, арил або 5- чи 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що включає O, S і N, яке необов'язково містить в якості замісників гідроксил, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆алкоксикарбоніл, гідроксиC₁₋₆алкоксил, оксо-, аміногрупу, аміноC₁₋₆алкіл, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(C₁₋₆ацил)аміногрупу або бензил,

де R²⁰¹ означає гідроксил, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(галогенфенілC₁₋₆алкіл)аміногрупу, C₁₋₆алкіл, аміноC₁₋₆алкіл, аміноC₂₋₆алкіленіл, C₁₋₆алкоксил, 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що включає O, S і N,

необов'язково містить в якості замісників гідроксил, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆алкоксикарбоніл, гідроксиC₁₋₆алкоксил, оксо-, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(C₁₋₆ацил)аміно- або бензил;

R³ означає водень, галоген, амінокарбоніл або C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить в якості замісників арилC₁₋₆алкоксил або 1, 2 чи 3 атоми галогену;

R⁴ означає водень або C₁₋₆алкіл;

R⁵ означає водень або C₁₋₆алкіл; і

R⁶ означає галоген, водень або C₁₋₆алкіл.

Сполуки, що відповідають цьому винаходу, мають інгібуючу активність щодо РІЗК та інгібуючу активність щодо РІЗК-γ. Тому вони придатні для виготовлення лікарського засобу або лікарської композиції, що може використовуватися для лікування і профілактики захворювань, пов'язаних з РІЗК і/або РІЗК-γ, наприклад, запальних та імунорегуляторних захворювань, таких як астма, atopічний дерматит, риніт, алергійні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), септичний шок, захворювань суглобів, аутоімунних патологій, таких як ревматоїдний артрит і хвороба Грейвса, порушень скорочувальної здатності міокарда, серцевої недостатності, тромбоемболії, ішемії, гіпертрофії серця, атеросклерозу і раку, такого як рак шкіри, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак матки, рак яєчників, рак передміхурової залози, рак легень, рак ободової кишки, рак підшлункової залози, рак нирки, рак шлунка, пухлина головного мозку, лейкоїми тощо.

Сполуки, що відповідають цьому винаходу, також є застосовними для лікування легеневої гіпертензії, ниркової недостатності, хореї Гентингтона і гіпертрофії серця, а також нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, діабету й вогнищевої ішемії, оскільки в людей і тварин ці захворювання також пов'язані з активністю РІЗК.

Даний винахід також стосується способу лікування або запобігання розладу або

захворюванню, пов'язаному з активністю РІЗК, особливо РІЗК-γ, у людини або тварини, що включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективною кількістю конденсованих похідних азолпіримідину, що описуються формулою (I), їх таутомерних або стереоізомерних форм або їх фізіологічно прийнятної солі.

Крім того, цей винахід стосується застосування нових конденсованих похідних азолпіримідину, що описуються формулою (I), їх таутомерних або стереоізомерних форм або їх фізіологічно прийнятної солі для приготування лікарського засобу.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується конденсованої похідної азолпіримідину формули (I), її таутомерної або стереоізомерної форми або її солі; де

X означає CR⁵R⁶ або NH;

Y¹ означає CR³ або N;

хімічний зв'язок між Y²—Y³ означає ординарний зв'язок або подвійний зв'язок, за умови, що, якщо Y²—Y³ означає подвійний зв'язок, то

Y² і Y³ незалежно означають CR⁴ або N, та

якщо Y²—Y³ означає ординарний зв'язок, то Y² і Y³ незалежно означають CR³R⁴ або NR⁴;

Z¹, Z², Z³ і Z⁴ незалежно означають CH, CR² або N;

R¹ означає C₁₋₆алкіл, що необов'язково містить в якості замісників 1, 2 чи 3 атоми галогену, феніл, метоксифеніл, феноксил або тієніл,

C₁₋₆алкоксил, що необов'язково містить в якості замісників 1, 2 чи 3 атоми галогену, феніл, метоксифеніл, феноксил або тієніл,

або

одне з названих далі карбоциклічних або гетероциклічних кілець, вибраних із групи, що включає циклопропіл, циклогексил, піперидиніл, піперазиніл, піроліл, піразоліл, фурил, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, ізоімідазоліл, піразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,5-тріазоліл, 1,3,4-тріазоліл, феніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1-бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, бензотриазоліл, індоліл, індазоліл, імідазо[1,2-a]піридиніл, хінолініл і 1,8-нафтиридиніл,

де

зазначені карбоциклічні та гетероциклічні кільця необов'язково містять від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає гідроксил, галоген, нітро-, ціаногрупу, карбоксил, аміно-, N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно-, N-(C₁₋₆ацил)аміно-, N-(C₁₋₆алкоксикарбоніл)аміно-, N-(форміл)-N-(C₁₋₆алкіл)аміно-, N[N,N-ди(C₁₋₆алкіл)амінометил]аміно-, N[N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно(C₁₋₆алкілен)метил]аміно-, N-[N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₂₋₆алкілен]аміногрупу, C₁₋₆алкілітіол, C₁₋₆алкансульфоніл, сульфамойл, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆алкоксикарбоніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піролідиніл, піридил, фенілC₁₋₆алкоксикарбоніл,

тіазоліл, що необов'язково містить в якості замісника піридил,

піперазиніл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкоксил

i

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить в якості замісників 1, 2 чи 3 атоми галогену;

R^2 означає гідроксил, галоген, нітро-, ціаногрупу, карбоксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідрокси C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідрокси C_{1-6} алкіл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_{1-6} ацилоксил, аміно C_{1-6} ацилоксил, фурил, морфоліноіл, феніл, піперидиноіл, арил, піролідиніл, що необов'язково містить в якості замісника C_{1-6} ациламіногрупу, піперидиноіл, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил, C_{1-6} алкіл, карбоксил, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, або N,N-ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл,

піперазиніл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл,

C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить в якості замісників ціаногрупу, 1, 2 чи 3 атоми галогену, гідроксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(гідрокси C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, C_{3-6} циклоалкіл, тетразоліл, тетрагідропіраніл, морфоліноіл, фталімідил, 2-оксо-1,3-оксазолідиніл, феніл, -C(O)- R^{201} ,

піролідиніл, що необов'язково містить в якості замісника C_{1-6} ациламіногрупу, піперидиноіл, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил, C_{1-6} алкіл, карбоксил, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл або N,N-ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл,

або

піперазиніл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл,

де

R^{201} означає гідроксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(галогенбензил)аміногрупу, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, тетразоліл, тетрагідропіраніл, морфоліноіл, піролідиніл, що необов'язково містить в якості замісника C_{1-6} ациламіногрупу,

піперидиноіл, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил, C_{1-6} алкіл, карбоксил, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, або N,N-ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл,

або

піперазиніл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, що необов'язково містить в якості замісників ціаногрупу, 1, 2 чи 3 атоми галогену, гідроксил, C_{1-6} алкоксил, гідрокси C_{1-6} алкоксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, піроліл, тетразоліл, тетрагідропіраніл, морфоліноіл, фталімідил, 2-оксо-1,3-оксазолідиніл, феніл, -C(O)- R^{201} ,

піролідиніл, що необов'язково містить в якості замісника C_{1-6} ациламіногрупу, піперидиноіл, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил, C_{1-6} алкіл, карбоксил, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл, або N,N-ди(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл,

або

піперазиніл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл,

де

R^{201} означає гідроксил, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N,N-ди()аміно-, N-(галогенбензил)аміногрупу, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, аміно C_{2-6} алкіленіл, тетразоліл, тетрагідропіраніл, морфоліноіл,

піролідиніл, що необов'язково містить в якості замісника C_{1-6} ациламіногрупу,

піперидиноіл, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил, C_{1-6} алкіл, карбоксил, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, або N,N-ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл,

або

піперазиніл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл;

R^3 означає водень, галоген, C_{1-6} алкіл, що необов'язково містить в якості замісників амінокарбоніл, арил C_{1-6} алкоксил або 1, 2 чи 3 атоми галогену;

R^4 означає водень або C_{1-6} алкіл;

R^5 означає водень або C_{1-6} алкіл; i

R^6 означає водень, галоген або C_{1-6} алкіл.

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується конденсованої похідної азолпіримідину формули (I), її таутомерної або стереоізомерної форми чи її солі:

де

X означає CR^5R^6 або NH;

Y^1 означає N;

Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;

хімічний зв'язок між Y^2 — Y^3 означає ординарний зв'язок

Z^4 означає CH;

Z^1 , Z^2 і Z^3 незалежно означають N, CH або CR^2 ;

R^1 означає циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, 2-фурил, 3-фурил, імідазоліл, піримідиніл, піридазиніл, піперазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3-бензотіазоліл, хіноліл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1H-пірол-2-іл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл,

1H-пірол-3-іл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл, піразоліл, що необов'язково містить в якості замісників 1 або 2 групи C_{1-6} алкіл, ізоксазоліл, що необов'язково містить в якості замісників 1 або 2 групи C_{1-6} алкіл,

2-тієніл, що необов'язково містить в якості замісників хлор, нітро-, ціаногрупу або C_{1-6} алкіл,

3-тієніл, що необов'язково містить в якості замісників хлор, нітро-, ціаногрупу або C_{1-6} алкіл,

піперидиніл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкоксикарбоніл або бензилалкоксикарбоніл,

феніл, що необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає фтор, хлор, гідроксил, нітро-, ціаногрупу, карбоксил, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} алкоксикарбоніл, аміно-, N-(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(C_{1-6} ацил)аміно-, N-(C_{1-6} алкоксикарбоніл)аміно-, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно-, N-(форміл)-N- C_{1-6} алкіламіногрупу, C_{1-6} алкілтіол, C_{1-6} алкансульфоніл, сульфамойл, піроліл, імідазоліл, піразоліл і піперазиніл, що необов'язково містить в якості замісників C_{1-6} алкіл,

піридил, що необов'язково містить 1 або 2 замісника, вибрані з групи, що включає хлор, гідроксил, карбоксил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} алкілтіоїл, аміно-, $N-(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(гідроксис_{1-6}алкіл)аміно-$, $N,N-ди(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(C_{1-6}ацил)аміно-$, $N-(C_{1-6}алкан)сульфоніламіно-$, $N-[N,N-ди(C_{1-6}алкіл)амінометиле́н]аміногрупу$, і $C_{1-6}алкіл$, що необов'язково містить в якості замісників 3 атоми галогену,

піразиніл, що необов'язково містить в якості замісників $C_{1-6}алкіл$,

1,3-триазоліл, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає $C_{1-6}алкіл$, піридил та $N-(C_{1-6}алкоксикарбоніл)аміногрупу$,

індоліл, що необов'язково містить в якості замісників $C_{1-6}алкіл$,

бензимидазоліл, що необов'язково містить в якості замісників $C_{1-6}алкіл$ або тригалоген $C_{1-6}алкіл$,

1,2,3-бензотриазоліл, що необов'язково містить в якості замісників $C_{1-6}алкіл$, 1,8-нафтиридиніл, що необов'язково містить в якості замісників

$C_{1-6}алкіл$, що необов'язково містить в якості замісників 3 атоми галогену,

$C_{1-6}алкіл$, що необов'язково містить в якості замісників 3 атоми галогену, феніл, феноксил або тієніл,

або

$C_{1-6}алкоксил$, що необов'язково містить в якості замісників феніл, феноксил або тієніл;

R^2 означає фтор, хлор, бром, гідроксил, нітрогрупу, вініл, ціано-, аміногрупу, аміноацетоксил, $N-(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N,N-ди(C_{1-6}алкіл)аміно-$, $N-(гідроксис_{1-6}алкіл)-N-(C_{1-6}алкіл)аміно-$, 2-фурил, піперидиноїл, морфоліноїл, феніл,

піролідиніл, що необов'язково містить в якості замісника ацетамідогрупу,

піперидиноїл, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил,

піперазиніл, що необов'язково містить в якості замісників метил, бензил, $C_{1-6}алкоксикарбоніл$ або амінокарбоніл,

$C_{1-6}алкіл$, що необов'язково містить в якості замісників ціаногрупу, 3 атоми фтору, карбоксил, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, тетрагідропіраніл або морфоліноїл,

$C_{1-6}алкоксил$, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил, ціаногрупу, метоксил, метоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, карбоксил, аміноацетил, диметиламіногрупу, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, фторбензиламінокарбоніл, циклопропіл, піролідиніл, піперидиноїл, тетрагідропіраніл, морфоліноїл, морфолінокарбоніл, 2-оксо-1,3-оксазолідин-4-іл, фталімід-N-ил або гідроксис $C_{1-6}алкіленоксил$,

R^3 означає водень;

R^4 означає водень;

R^5 означає водень; і

R^6 означає водень.

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується конденсованої похідної азолпіримідину

формули (I), її таутомерної або стереоізомерної форми або її солі: X означає CR^5R^6 або NH;

Y^1 означає N;

Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;

хімічний зв'язок між Y^2 — Y^3 означає ординарний зв'язок

Z^3 і Z^4 означають CH;

Z^1 і Z^2 незалежно означають CH або CR^2 ;

R^1 означає 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, бензимидазоліл,

піридил, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил, аміно-, ацетамідогрупу, метоксибензилоксил або метилсульфоніламіногрупу,

або

1,3-тіазоліл, що необов'язково містить в якості замісника 1 або 2 метильні групи;

R^2 означає фтор, хлор, бром, морфоліноїл, піперазиніл, метилпіперазиніл, метил, трифторметил або

$C_{1-6}алкоксил$, що необов'язково містить в якості замісників гідроксил, ціаногрупу, карбоксил, диметиламінокарбоніл, тетрагідропіраніл, морфоліноїл, морфолінокарбоніл, тетразоліл або фталімід-N-ил;

R^3 означає водень;

R^4 означає водень;

R^5 означає водень; і

R^6 означає водень.

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується конденсованої похідної азолпіримідину формули (I), її таутомерної або стереоізомерної форми або її солі:

де

X означає CR^5R^6 або NH;

Y^1 означає N;

Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;

хімічний зв'язок між Y^2 — Y^3 означає ординарний зв'язок.

Z^3 і Z^4 означають CH;

Z^1 і Z^2 незалежно означають CH або CR^2 ;

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується конденсованої похідної азолпіримідину формули (I), її таутомерної або стереоізомерної форми або її солі:

X означає CR^5R^6 або NH;

Y^1 означає N;

Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;

хімічний зв'язок між Y^2 — Y^3 означає ординарний зв'язок

Z^1 і Z^4 означають CH;

Z^2 і Z^3 незалежно означають CH або CR^2 ;

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується конденсованої похідної азолпіримідину формули (I), її таутомерної або стереоізомерної форми або її солі:

X означає CR^5R^6 або NH;

Y^1 означає N;

Y^2 і Y^3 означають CR^3R^4 ;

хімічний зв'язок між Y^2 — Y^3 означає ординарний зв'язок;

Z^1 , Z^3 і Z^4 означають CH;

Z^2 означає CR^2 ;

Більш прийнятними сполуками, що відповідають цьому винаходу, є такі:

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 2-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-піридин-3-ілетиленол;
 N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 6-(ацетамідо)-N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-{5-[2-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід;
 2-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл)окси)-N,N-диметилацетамід;
 2-[7-метокси-8-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;
 2-[8-(2-гідроксіетокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;
 ({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл)окси}оцтова кислота;
 4-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвшіл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл)окси}бутанова кислота;
 ({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл)окси}ацетонітрил;
 2-[7-метокси-8-(2Н-тетразол-5-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;
 2-[7-метокси-8-(4-морфолін-4-іл-4-оксобутокс)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;
 5-[1-гідрокси-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)вініл]піридин-3-ол;
 N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;
 6-(ацетамідо)-N-(7,9-диметокси-8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;
 5-гідрокси-N-(7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-[(4-метоксибензил)окси]нікотинамід;
 N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;
 5-гідрокси-N-[8-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-{8-[3-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-(7-бром-8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 6-аміно-N-(8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 1-(1Н-бензимидазол-5-ш)-2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)етиленол;
 2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл)етиленол;

N-(9-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(8-бром-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-(8-бром-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-[8-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(7-фтор-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-(8-хлор-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 6-(ацетамідо)-N-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 1-(1Н-бензимидазол-5-іл)-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)етиленол;
 N-{5-[1-гідрокси-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)вініл]піридин-2-іл}ацетамід;
 6-метил-N-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 1-(1Н-бензимидазол-5-іл)-2-[8-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]етиленол;
 N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбоксамід;
 N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбоксамід;
 N-[7-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(7,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-{5-[2-(7,9-диметокси-8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід;
 N-{5-[2-(7-бром-9-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід;
 2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-піридин-3-ілетиленол;
 і їх таутомерні або стереоізомерні форми, їх фармацевтично прийнятні солі.
 Крім того, даний винахід стосується лікарського засобу, що включає одну з сполук, описаних вище, і необов'язково фармацевтично прийнятні наповнювачі.

Алкіл сам по собі "алкіл" в алкані, алкоксилі, алканоїлі, алкіламіногрупі, алкіламінокарбонілі, алкіламіносультфонілі, алкілсульфонаміногрупі, алкоксикарбонілі, алкоксикарбоніламіногрупі й алканоїламіногрупі являє собою лінійний або розгалужений алкільний радикал, який звичайно містить від 1 до 6, більш прийнятно - від 1 до 4, а особливо прийнятно - від 1 до 3 атомів вуглецю, наприклад і більш прийнятно - метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, втор-бутил, пентил, н-гексил тощо.

Алкілен означає двовалентний лінійний або розгалужений ненасичений вуглеводневий

радикал, що звичайно містить від 1 до 6, більш прийнятно - від 1 до 4, а особливо прийнятно - від 1 до 3 атомів вуглецю, наприклад і більш прийнятно -метилен, етилен, 2-метил-пропілен, бутилен, 2-етилбутилен тощо.

Алкоксил наприклад і більш прийнятно означає метоксил, етоксил, н-пропоксил, ізопропоксил, трет-бутоксил, н-пентоксил, н-гексоксил тощо.

Алкіламіногрупа означає алкіламінний радикал, що містить 1 або 2 (незалежно вибраних) алкільні замісники, наприклад і більш прийнятно - метиламіно-, етиламіно-, н-пропіламіно-, ізопропіламіно-, трет-бутиламіно-, н-пентиламіно-, н-гексиламіно-, N,N-диметиламіно-, N,N-діетиламіно-, N-етил-N-метиламіно-, N-метил-N-пропіламіно-, N-ізопропіл-N-н-пропіламіно-, N-трет-бутил-N-метиламіно-, N-етил-N-н-пентиламіно-, N-н-гексил-N-метиламіногрупу тощо.

Алкіламінокарбоніл означає радикал, що містить 1 або 2 (незалежно вибрані) алкільні замісники, наприклад і більш прийнятно - метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, н-пентиламінокарбоніл, н-гексиламінокарбоніл, N,N-диметиламінокарбоніл, N,N-діетиламінокарбоніл, N-етил-N-метиламінокарбоніл, N-метил-N-пропіламінокарбоніл, N-ізопропіл-N-н-пропіламінокарбоніл, N-трет-бутил-N-метиламінокарбоніл, N-етил-N-н-пентиламінокарбоніл, N-н-гексил-N-метиламінокарбоніл тощо.

Алкіламіносульфоніл означає алкіламіносульфонільний радикал, що містить 1 або 2 (незалежно вибрані) алкільні замісники, наприклад і більш прийнятно - метиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл, н-пропіламіносульфоніл, ізопропіламіносульфоніл, трет-бутиламіносульфоніл, н-пентиламіносульфоніл, н-гексиламіносульфоніл, N,N-диметиламіносульфоніл, N,N-діетиламіносульфоніл, N-етил-N-метиламіносульфоніл, N-метил-N-пропіламіносульфоніл, N-ізопропіл-N-н-пропіламіносульфоніл, N-трет-бутил-N-метиламіносульфоніл, N-етил-N-н-пентиламіносульфоніл, N-н-гексил-N-метиламіносульфоніл тощо.

Алкілсульфоніл ілюстративно і більш прийнятно означає метилсульфоніл, етилсульфоніл, н-пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, трет-бутилсульфоніл, н-пентилсульфоніл, н-гексилсульфоніл тощо.

Алкоксикарбоніл ілюстративно і більш прийнятно означає метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, н-пентоксикарбоніл, н-гексоксикарбоніл тощо.

Алкоксикарбоніламіногрупа ілюстративно і більш прийнятно означає метоксикарбоніламіно-, етоксикарбоніламіно-, н-пропоксикарбоніламіно-, ізопропоксикарбоніламіно-, трет-бутоксикарбоніламіно-, н-пентоксикарбоніламіно-, н-гексоксикарбоніламіногрупу тощо.

Алканоїламіногрупа ілюстративно і більш прийнятно означає ацетамідогрупу, етилкарбоніламіногрупу тощо.

Циклоалкіл сам по собі і у циклоалкіламіногрупі і у циклоалкілкарбонілі означає циклоалкілну групу, що звичайно містить від 3 до 8, більш прийнятно - від 5 до 7 атомів вуглецю, ілюстративно і більш прийнятно - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо.

Арил сам по собі і "арил" в ариламіногрупі, арилкарбонілі, алкоксиарилі означає моно- - трициклічний ароматичний карбоциклічний радикал, що звичайно містить від 6 до 14 атомів вуглецю, ілюстративно і більш прийнятно - феноіл, нафтил, фенантреніл тощо.

Ариламіногрупа означає ариламінний радикал, що містить 1 або 2 (незалежно вибрані) арилні замісники, ілюстративно і більш прийнятно - феноламіно-, дифеноламіно-, нафтиламіногрупу тощо.

Гетероарил сам по собі і "гетероарил" у гетероариламінній групі і гетероарилкарбонілі означає ароматичний моно- або біциклічний радикал, що звичайно містить від 5 до 15, а більш прийнятно - від 5 до 6 кільцевих атомів і до 5, а більш прийнятно - до 4 гетероатомів, вибраних із групи, що включає S, O і N, наприклад і більш прийнятно - тієніл, фурил, піроліл, тiazоліл, оксазоліл, імідазоліл, піразиніл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, тіофеніл, індолил, ізоіндолил, індазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, хіноліл, ізохіноліл, 1,3-бензодіоксоліл, бензофуран-2,5-дііл, бензофуран-3,5-дііл тощо.

Гетероцикліл сам по собі і гетероциклільне кільце саме по собі означає моно- або поліциклічний, більш прийнятно - моно- або біциклічний, неароматичний гетероциклічний радикал, що звичайно містить від 4 до 10, а більш прийнятно від 5 до 8 кільцевих атомів і до 3, а більш прийнятно - до 2 гетероатомів і/або гетероатомних груп, вибраних із групи, що включає N, O, S, SO і SO₂. Гетероциклільні радикали можуть бути насиченими або частково ненасиченими. Перевага віддається 5- - 8-членним моноциклічним насиченим гетероциклільним радикалам, що містять до 2 гетероатомів, вибраних із групи, що включає O, N і S, таким як, ілюстративно і більш прийнятно - тетрагідрофуран-2-іл, піролідін-2-іл, піролідін-3-іл, піролініл, піперидиніл, морфоліноіл, пергідроазепініл.

Гетероциклілкарбоніл наприклад і більш прийнятно означає тетрагідрофуран-2-карбоніл, піролідін-2-карбоніл, піролідін-3-карбоніл, піролінкарбоніл, піперидинкарбоніл, морфолінкарбоніл, пергідроазепінкарбоніл.

Галоген означає фтор, хлор, бром і/або йод.

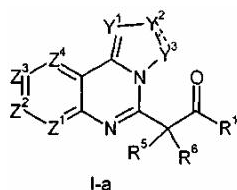
Крім того, даний винахід стосується лікарського засобу, що включає одну з сполук, описаних вище, і необов'язково фармацевтично прийнятні наповнювачі.

Сполуку формули (I), що відповідає цьому винаходу, можна одержати (без накладення обмежень) реакціями, описаними нижче. У деяких

варіантах втілення один чи більшу кількість замісників, таких як аміногрупа, карбоксильна група і гідроксильна група, у сполуках, що використовуються як вихідні речовини або проміжні продукти, корисно захистити за допомогою захисних груп, відомих фахівцям у цій галузі техніки. Приклади захисних груп описані в [книзі "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Edition)" by Greene and Wuts].

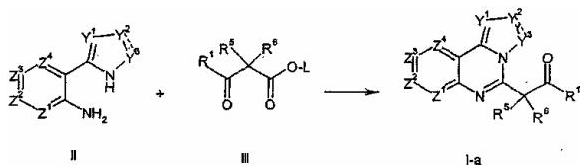
Сполуку формули (I), що відповідає цьому винаходу, можна одержати (без накладення обмежень) за методиками [A] і [B], які наведено нижче.

Сполука формули (I-a):



(у якій R^1 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище) можна одержати (без накладення обмежень) за наведеною нижче методикою A.

Методика [A]



Сполуку формули (1-a) можна отримати, наприклад, шляхом проведення реакції сполуки формули (II) (в якій Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище) зі сполукою формули (III) (у якій R^1 , R^5 і R^6 є такими, як визначено вище, і L означає C_{1-6} алкіл).

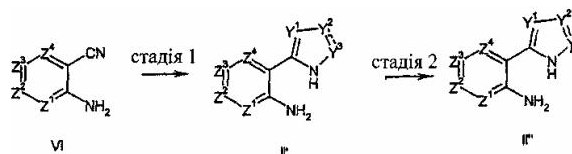
Реакцію можна проводити без використання розчинника або в розчиннику, включаючи, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, ізопропіловий ефір, діоксан і тетрагідрофуран (THF) і 1,2-диметоксітан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол; аміді, такі як N,N-диметилформамід (DMF), N,N-диметилацетамід і N-метилпіролідон; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (DMSO); спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, ізопропанол і трет-бутанол; воду та ін. Необов'язково можна змішати і використовувати два або більшу кількість розчинників, вибраних з названих вище.

Температуру проведення реакції можна встановлювати залежно від того, які сполуки необхідно вводити в реакцію. Температура проведення реакції, як правило, (але без накладення обмежень) становить приблизно від 10 до 200°C, а більш прийнятно - приблизно від 50 до 160°C. Як правило, реакцію можна проводити протягом 10хв-48год, а більш прийнятно - протягом 30хв-24год.

Одержання проміжних продуктів

Сполука формули (II') (в якій Y^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище, Y^2 і Y^3 незалежно означають CR^3R^4 або NR^4 і з'єднані ординарним зв'язком) і сполука формули (II'') (в якій Y^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище, Y^2 і Y^3 незалежно означають CH або N і з'єднані подвійним зв'язком) можна одержати (без накладення обмежень) за наведеною нижче методикою [A-i].

Методика [A-i]



На стадії 1 сполуку формули (II') (в якій Y^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище, Y^2 і Y^3 незалежно означають CR^3R^4 або NR^4 і з'єднані ординарним зв'язком) можна одержати, наприклад, шляхом проведення реакції сполуки формули (VI) (в якій Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище) з діаміноалканами, такими як етилендіамін.

Реакцію з успіхом можна проводити з використанням придатних дегідратуючих агентів, таких як $SOCl_2$, $POCl_3$, P_2O_5 , P_2S_5 , CS_2 та ін.

Реакцію можна проводити без використання розчинника або в розчиннику, включаючи, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, ізопропіловий ефір, діоксан і тетрагідрофуран (THF) і 1,2-диметоксітан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол та ін. Необов'язково можна змішати і використовувати два або більшу кількість розчинників, вибраних з названих вище.

Температура проведення реакції звичайно (але без накладення обмежень) становить приблизно від 10 до 200°C, а більш прийнятно - приблизно від 50 до 200°C. Як правило, реакцію можна проводити протягом 10хв-48год, а більш прийнятно - протягом 30хв-24год.

На стадії 2 сполуку формули (II'') (в якій Y^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище, Y^2 і Y^3 незалежно означають CH або N і з'єднані подвійним зв'язком) можна одержати, наприклад, зі сполуки формули (II') (в якій Y^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище, Y^2 і Y^3 незалежно означають CR^3R^4 або NR^4 і з'єднані ординарним зв'язком) шляхом проведення реакції окислювання з використанням агента, такого як MnO_2 , $KMnO_4$ та ін., або шляхом проведення реакції дегідрування з використанням паладію на вугіллі.

Реакцію можна проводити в розчиннику, включаючи, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, ізопропіловий ефір, діоксан і тетрагідрофуран (THF) і 1,2-диметоксітан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол; диметилформамід (DMF), диметилацетамід (DMAC), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (DMPU), 1,3-диметил-2-імідазолідинон (DMI), N-метилпіролідон (NMP) та ін. Необов'язково можна змішати і

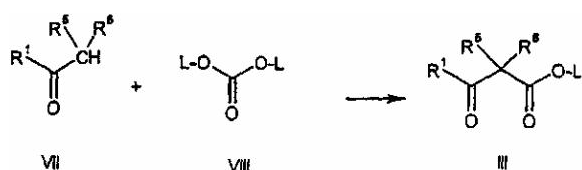
використовувати два або більшу кількість розчинників, вибраних з названих вище.

Температура проведення реакції звичайно (але без накладення обмежень) становить приблизно від 0 до 200°C, а більш прийнятно - приблизно від 50 до 200°C. Як правило, реакцію можна проводити протягом 30хв-48год, а більш прийнятно - протягом 2год-24год.

Сполуки формули (VI) наявні в продажу або можуть бути синтезовані за стандартними методиками.

Сполуку формули (III) можна одержати, наприклад, за наведеною нижче методикою [A-ii].

Методика [A-ii]



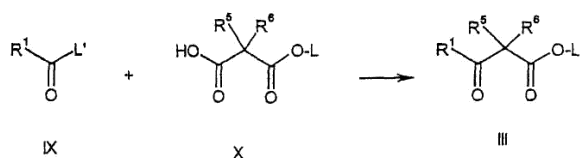
Сполуку формули (III) (в якій L, R¹, R³ і R⁶ є такими, як визначено вище) можна одержати шляхом проведення реакції сполуки формули (VII) (в якій R¹, R⁵ і R⁶ є такими, як визначено вище) зі сполукою формули (VIII) (в якій L є таким, як визначено вище) у присутності основи, такої як гідррид калію, гексаметилдисилазид калію та ін.

Реакцію можна проводити в розчиннику, включаючи, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, ізопропіловий ефір, діоксан і тетрагідрофуран (THF) і 1,2-диметоксіетан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол; диметилформамід (DMF), диметилацетамід (DMAC), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (DMPU), 1,3-диметил-2-імідазолідинон (DMI), N-метилпіролідон (NMP) та ін. Необов'язково можна змішати і використовувати два або більшу кількість розчинників, вибраних з названих вище.

Температура проведення реакції звичайно (але без накладення обмежень) становить приблизно від -100 до 100°C. Звичайно реакцію можна проводити протягом 30хв-48год, а більш прийнятно - протягом 2год-12год.

Альтернативно, сполуку формули (III) можна одержати, наприклад, за наведеною нижче методикою [A-iii].

Методика [A-iii]

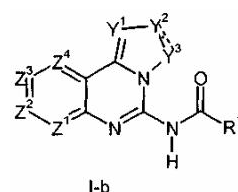


Сполуку формули (III) (в якій L, R¹, R⁵ і R⁶ є такими, як визначено вище) можна одержати шляхом проведення реакції сполуки формули (IX) (в якій R¹ є таким, як визначено вище, і L' є групою, що відщеплюється, такою як атом галогену, наприклад, атом хлору або бром, або імідазолом) зі сполукою формули (X) (в якій L, R⁵ і R⁶ є такими, як визначено вище) або її солями, наприклад, калієвою сіллю.

Реакцію можна проводити в присутності кислоти Льюїса, включаючи солі магнію, такі як бромід магнію, хлорид магнію, йодид магнію, ацетат магнію та ін., або основи, такої як n-бутиллітій, втор-бутиллітій та ін. Реакцію можна проводити в розчиннику, включаючи, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, ізопропіловий ефір, діоксан і тетрагідрофуран (THF) і 1,2-диметоксіетан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол та ін. Необов'язково можна змішати і використовувати два або більшу кількість розчинників, вибраних з названих вище.

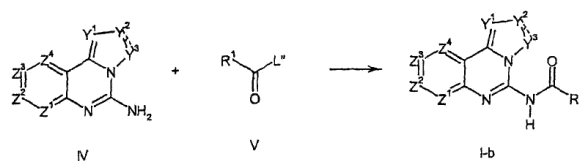
Одержання сполуки формули (I-b):

Сполука формули (I-b):



(в якій R¹, Y¹, Y², Y³, Z¹, Z², Z³ і Z⁴ є такими, як визначено вище) можна одержати (без накладення обмежень) за наведеною нижче методикою B.


Методика [B]



Сполуку формули (I-b) можна одержати, наприклад, шляхом проведення реакції сполуки формули (IV) (в якій Y¹, Y², Y³, Z¹, Z², Z³ і Z⁴ є такими, як визначено вище) зі сполукою формули (V) (в якій R¹ є таким, як визначено вище, і L'' є групою, що відщеплюється, такою як гідроксил; атом галогену, наприклад, атом хлору, бром або йоду; імідазолом або

де R¹ є таким, як визначено вище). У випадку, якщо L'' означає гідроксил, реакцію з успіхом можна провести з використанням агента, що здійснює реакцію сполучення, такого як бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідинофосфонійгексафторфосфат (PyBOP), 1,1'-карбонілді(1,3-імідазол) (CDI), 1,1'-карбонілді(1,2,4-триазол) (CDT) та ін.

У випадку, якщо L'' означає атом галогену,

імідазол або , реакцію з успіхом можна провести в присутності основи, включаючи, наприклад, такі, як піридин, триетиламін і N,N-діізопропілетиламін, диметиланілін, діетиламінін та ін.

Реакцію можна проводити без використання розчинника або в розчиннику, включаючи, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, ізопропіловий ефір, діоксан і тетрагідрофуран (THF) і 1,2-диметоксіетан; ароматичні вуглеводні,

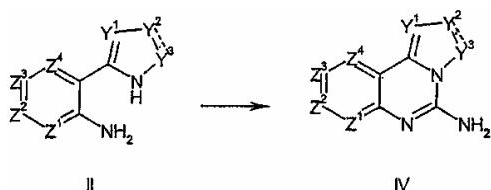
такі як бензол, толуол і ксилол; нітрили, такі як ацетонітрил; аміди, такі як N,N-диметилформамід (DMF), N,N-диметилацетамід (DMAC) і N-метилпіролідон (NMP); сечовини, такі як 1,3-диметил-2-імідазолідон (DMI); сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (DMSO); та ін. Необов'язково можна змішати і використовувати два або більшу кількість розчинників, вибраних з названих вище.

Температура проведення реакції звичайно (але без накладення обмежень) становить від близько 40 до 200°C, а більш прийнятно - від близько 20 до 180°C. Звичайно реакцію можна проводити протягом 30хв-48год, а більш прийнятно - протягом 2год-12год.

Одержання проміжних продуктів

Сполуку формули (IV) можна одержати (без накладення обмежень) за наведеною нижче методикою [B-i]:

Методика [B-i]



Сполуку формули (IV) (в якій Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище) можна одержати шляхом проведення реакції сполуки формули (II) (в якій Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище) з галогенціанами, такими як бромціан.

Реакцію можна проводити в розчиннику, включаючи, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, ізопропіловий ефір, діоксан і тетрагідрофуран (THF) і 1,2-диметоксетан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол; аміди, такі як N,N-диметилформамід (DMF), N,N-диметилацетамід і N-метилпіролідон; спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, ізопропанол і трет-бутанол; та ін. Необов'язково можна змішати і використовувати два або більшу кількість розчинників, вибраних з названих вище.

Температура проведення реакції звичайно (але без накладення обмежень) становить приблизно від -10 до 200°C. Звичайно реакцію можна проводити протягом 30хв-48год, а більш прийнятно - протягом 1год-24год.

Сполуку формули (II) (в якій Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 є такими, як визначено вище) можна одержати в такий саме спосіб, як це описано в методиці [A-i].

Сполуки формул (VI), (VII), (IX) і (X) наявні у продажу або можуть бути синтезовані за стандартними методиками.

Якщо в структурі сполуки, поданої формулою (I), або її солі є асиметричний атом (атоми) вуглецю, то їх оптично активні ізомери і рацемічні суміші також включаються до обсягу цього винаходу.

Типові солі сполуки, поданої формулою (I), включають солі, отримані шляхом проведення реакції сполуки, що відповідає цьому винаходу, з

неорганічною чи органічною кислотою або органічною чи неорганічною основою. Такі солі відомі, як кислотні-адитивні солі або основно-адитивні солі, відповідно.

Кислоти, що використовуються для одержання кислотних-адитивних солей, включають неорганічні кислоти, такі як (без накладення обмежень) сірчана кислота, фосфорна кислота, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота тощо, і органічні кислоти, такі як (без накладення обмежень) п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, шавлева кислота, п-бромфенілсульфонова кислота, вугільна кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, оцтова кислота тощо.

Основно-адитивні солі включають солі, отримані з неорганічних основ, таких як (без накладення обмежень) гідроксид амонію, гідроксид лужного металу, гідроксиди лужноземельних металів, карбонати, бікарбонати тощо, і органічних основ, таких як (без накладення обмежень) етаноламін, триетиламін, три(гідроксиметил)амінометан тощо. Приклади неорганічних основ включають гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, гідроксид кальцію, карбонат кальцію тощо.

Сполука, що відповідає цьому винаходу, або її солі залежно від замісників, що містяться в ньому, можуть бути модифіковані з утворенням нижчих алкільних складних ефірів або інших відомих складних ефірів; і/або гідратів чи інших сольватів. Ці складні ефіри, гідрати і сольвати включені до обсягу цього винаходу.

Сполуку, що відповідає цьому винаходу, можна вводити в пероральних формах, таких як (без накладення обмежень) звичайні таблетки і таблетки з ентросолубільним покриттям, капсули, пігулки, порошки, гранули, еліксири, настоялки, розчини, суспензії, сиропи, тверді і рідкі аерозолі й емульсії. Їх також можна вводити в парентеральних формах, таких як (без накладення обмежень) внутрішньовенна, внутрішньочеревна, підшкірна, внутрішньом'язова й аналогічна форми, добре відомі фахівцю з загальною підготовкою в галузі фармацевтики. Сполуку, що відповідає цьому винаходу, можна вводити у внутрішньоназальній формі шляхом місцевого застосування за допомогою придатних внутрішньоназальних розчинників або черезшкірним (трансдермальним) шляхом за допомогою придатних систем черезшкірної доставки, добре відомих фахівцю з загальною підготовкою в даній галузі техніки.

Дозувальний режим для застосування сполук, що відповідають цьому винаходу, вибирається фахівцем із загальною підготовкою в цій галузі техніки з урахуванням численних факторів, включаючи (без накладення обмежень) вік, масу, стать і клінічний стан реципієнта, важкість патологічного стану, що підлягає лікуванню, шлях введення, рівень метаболічної екскреторної функції реципієнта, дозувальну форму, що застосовується, конкретну сполуку, що застосовується, і її сіль.

Сполуки, що відповідають цьому винаходу, більш прийнятно до введення включати в композицію з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів. Наповнювачі являють собою інертні речовини, такі як (без накладення обмежень) носії, розріджувачі, ароматизатори, підсолоджувачі, змащувальні речовини, солюбілізатори (змащувальні речовини), суспендувальні агенти, речовини, що зв'язують, агенти для забезпечення розпадання таблеток і капсулюючу речовину.

Ще одним варіантом втілення цього винаходу є фармацевтична композиція, що включає сполуку, що відповідає цьому винаходу, і один або більшу кількість фармацевтично прийнятних наповнювачів, які є сумісними з іншими інгредієнтами композиції і не є шкідливими для її реципієнта. Фармацевтичні композиції, що відповідають цьому винаходу, готують шляхом об'єднання терапевтично ефективної кількості сполук, що відповідають цьому винаходу, з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів. При виготовленні композицій, що відповідають цьому винаходу, активний інгредієнт можна змішати з розріджувачем або включити в носій, що може являти собою капсулу, саше, паперовий пакет або інший контейнер. Носій може виступати як розріджувач, що може бути твердою, напіврідкою або рідкою речовиною, що служить носієм, або може являти собою таблетки, пігулки, порошки, лепішки, еліксири, суспензії, емульсії, розчини, сиропи, аерозолі, мазі, що містять, наприклад, до 10мас.% активної сполуки, капсули з м'якого і твердого желатину, супозиторії, стерильні розчини для ін'єкції і стерильно упаковані порошки.

При використанні для перорального введення активний інгредієнт можна об'єднати з призначеним для перорального введення і нетоксичним фармацевтично прийнятним носієм, таким як (без накладення обмежень) лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, карбонат натрію, маніт, сорбіт, карбонат кальцію, фосфат кальцію, сульфат кальцію, метилцелюлоза тощо; необов'язково разом з агентами, що забезпечують розпадання, такими як (без накладення обмежень) кукурудзяний крохмаль, метилцелюлоза, агар-агар, бентоніт, ксантанова камедь, альгінова кислота тощо; і необов'язково зв'язувальними агентами, наприклад (без накладення обмежень), желатином, натуральними цукрами, бета-лактозою, кукурудзяними підсолоджувачами, натуральними і синтетичними камедями, камеддю акації, трагакантовою камеддю, альгінатом натрію, карбоксиметилцелюлозою, поліетиленгліколем, восками тощо; і необов'язково змащувальними агентами, наприклад (без накладення обмежень), стеаратом магнію, стеаратом натрію, стеариною, кислотою, олеатом натрію, бензоатом натрію, ацетатом натрію, хлоридом натрію, тальком тощо.

У порошкоподібних формах носій може являти собою тонкоподрібнену тверду речовину, що змішана з тонкоподрібненим активним інгредієнтом. Активний інгредієнт можна в придатних співвідношеннях змішати з носієм, що має зв'язувальну здатність й ущільнити з

наданням форми і розміру, необхідних для виготовлення таблеток. Порошки і таблетки більш прийнятно містять від приблизно 1 до приблизно 99мас.% активного інгредієнта, що являє собою нову композицію, яка відповідає цьому винаходу. Придатними твердими носіями є магнієва сіль карбоксиметилцелюлози, низько плавкі воски й олія какао.

До стерильних рідких композицій належать суспензії, емульсії, сиропи й еліксири. Активний інгредієнт можна розчинити або суспендувати у фармацевтично прийнятному носії, такому як стерильна вода, стерильний органічний розчинник або суміш стерильної води зі стерильним органічним розчинником.

Активний інгредієнт також можна розчинити в стерильному органічному розчиннику, наприклад, водному розчині пропіленгліколю. Інші композиції можна приготувати шляхом диспергування тонкоподрібненого активного інгредієнта у водному розчині крохмалю або розчині карбоксиметилцелюлози, або в придатній олії.

Композиція може являти собою разову дозувальну форму, що являє собою окрему фізичну одиницю, яка містить разову дозу, придатну для введення людині або іншим ссавцям. Разова доза може являти собою капсулу або таблетку або кілька капсул чи таблеток. "Разова доза" являє собою попередньо задану кількість активної сполуки, що відповідає цьому винаходу, яка разом з одним або більшою кількістю наповнювачів відповідно до розрахунків має забезпечити необхідну терапевтичну дію. Кількість активного інгредієнта, що міститься в разовій дозі, може мінятися або регулюватися в діапазоні від близько 0,1 до близько 1000мг або більше відповідно до конкретного застосування.

Типові пероральні дози, що відповідають цьому винаходу, при використанні для забезпечення зазначеної дії, знаходяться в діапазоні від близько 0,01 до близько 100мг/кг/день, більш прийнятно - від 0,1 до 30мг/кг/день, а найбільш прийнятно - від близько 0,5 до близько 10мг/кг/день. У випадку парентерального введення звичайно виявляється, що більш прийнятно вводити кількості, що складають від близько 0,001 до близько 100мг/кг/день, більш прийнятно - від 0,01 до 1мг/кг/день. Сполуки, що відповідають цьому винаходу, можна вводити у вигляді однієї денної дози або повну денну дозу можна вводити у вигляді розділених доз, два, три або більшу кількість разів на день. Зрозуміло, при введенні з допомогою черезшкірних форм, введення є безперервним.

Приклади

Нижче даний винахід буде докладно описано у вигляді прикладів, але їх жодним чином не слід розглядати, як такі, що визначають границі і межі даного винаходу.

Якщо не зазначено інакше, то в наведених нижче прикладах усі кількісні дані виражені в мас.%.¹

¹H ЯМР знімають за допомогою спектрометра Bruker DRX-300 (300МГц для ¹H) або Bruker 500 UltraShield™ (500МГц для ¹H). Хімічні зсуви

наведені в частинах на мільйон (млн.^{-1}) при використанні тетраметилсилану (TMS) як внутрішнього стандарту при 0млн.^{-1} . Константи спін-спінової взаємодії (J) наведені в герцах і аббревіатури s, d, t, q, m і br означають синглет, дублет, триплет, квартет, мультиплет і широкий сигнал, відповідно. Визначення маси проводять за допомогою MAT95 (Finnigan MAT).

Дані рідинної хроматографії - мас-спектроскопії (ЖХ-МС) отримують на колонці Microass Platform LC with Shimadzu Phenomenex ODS (діаметр 4,6ммX30мм), елюючи сумішшю ацетонітрил-вода (від 9:1 до 1:9) при швидкості потоку, яка дорівнює 1мл/хв. Мас-спектри знімають за методикою іонізації електророзпиленням (EP) (Microass Platform LC). ТШХ (тонкошарову хроматографію) проводять на пластинах, попередньо покритих силікагелем (Merck силікагель 60 F-254). При всіх поділах на колонках використовують силікагель (WAKO-gel C-200 (75-150мкм)). Усі хімікати є хімічно чистими, і їх отримують в Sigma-Aldrich, Wako pure chemical industries, Ltd., Tokyo kasei kogyo Co., Ltd., Nacalai tesque, Inc., Watanabe Chemical Ind. Ltd., Maybridge pic, Lancaster Synthesis Ltd., Merck KGaA, Kanto Chemical Co., Ltd.

Вплив сполук, що відповідають цьому винаходу, досліджують за допомогою наведених нижче аналізів.

[Визначення значень IC_{50} для сполук при аналізі кінази PI3K γ]

Хімікати і матеріали для проведення аналізів Фосфатидилінозит (PtdIns) і фосфатидилсерин (PtdSer) отримують у DOOSAN Serdary Research Laboratories (Toronto, Canada). Рекombінантну PI3K γ людини (PI3K p110 γ повної довжини, злита з His $_6$ -мішенню на C-кінці, експресована в клітинах комарів *S. frugiperda* 9) одержують у Alexis Biochemicals (#201-055-C010; San Diego, CA). [γ - ^{33}P]ATP і немічений ATP отримують у Amersham Pharmacia Biotech (Buckinghamshire, UK) і Roche Diagnostics (Mannheim, Germany), відповідно. Сцинтиляційні суміші і MicroScint PSTM отримують у Packard (Meriden, CT). Планшети MaxisorpTM отримують у Nalge Nunc International K.K. (Tokyo, Japan). Всі інші додатково не описані хімікати одержують у Wako Pure Chemicals (Osaka, Japan).

Твердофазний аналіз кінази на ліпідах

Для оцінки інгібування PI3K γ сполуками планшети MaxisorpTM покривають за допомогою 50мкл/лунка розчину, що містить 50мкг/мл PtdIns і 50мкг/мл PtdSer, розчинених у суміші хлороформ:етанол (3:7). Потім планшети сушать на повітрі при інкубуванні протягом не менше 2год у витяжній шафі. Реакцію проводять шляхом змішування 25мкл/лунка буфера для аналізу 2х (100мМ MOPS/NaOH, 0,2М NaCl, pH 7,0, 8мМ MgCl $_2$, 2мг/мл BSA (бичачий сироватковий альбумін) (не містить жирних кислот)) і 50нг/лунка PI3K γ на попередньо покритому ліпідами планшеті і додають 10х досліджуваних сполук у 2% DMSO. Реакцію починають шляхом додавання 20мкл/лунка суміші ATP (аденозинтрифосфат) (кінцеві значення - 10мкМ ATP; 0,05мкКи/лунка [γ - ^{33}P]ATP). Після інкубування при кімнатній

температурі протягом 2год реакцію зупиняють шляхом додавання 50мкл/лунка зупиняючого розчину [50мМ EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота), pH 8,0]. Потім планшет двічі промивають забуференим за допомогою Tris [трис(гідроксиметиламіно)метан] фізіологічним розчином (TBS, pH 7,4). Додають MicroScint PSTM (Packard) у кількості 100мкл/лунка і за допомогою сцинтиляційного лічильника TopCountTM (Packard) вимірюють радіоактивність.

Для кожної концентрації сполуки розраховують інгібування, виражене у відсотках, і по кривій інгібування визначають значення IC_{50} .

[Дослідження селективності ізоферменту для PI3K]

{Визначення значень IC_{50} для сполук при аналізі кінази PI3K β }

Рекombінантний бакуловірус PI3K β p110 β і GST-p85 α одержують у Dr. Katada (University of Tokyo). Рекombінантний гетерокмплес PI3K з p110 β і GST-p85 α спільно експресують у клітинах комарів відповідно до інструкцій виготовлювача (Pharming, San Diego, CA) і очищають на афінній колонці з глутатіоном. Зразок для аналізу кінази PI3K β готують аналогічно до опису в розділі [Визначення значень IC_{50} для сполук при аналізі кінази PI3K γ].

[Дослідження селективності для інших кіназ]

Селективність сполук щодо кіназ оцінюють з використанням кількох зразків кіназ, таких як зразок кінази Syk.

{Дослідження інгібування тирозинкінази Syk для визначення селективності}

(1) Готування білка Syk

Фрагмент кДНК, що кодує відкриту рамку читування Syk людини, клонують з повної РНК лінії клітин В-клітинної лімфоми, Raji (American Type Culture Collection) за методикою RT-PCR. Фрагмент кДНК вставляють у рAcG2T (Pharming, San Diego, CA) для одержання вектора переносу бакуловірусу. Потім вектор разом з переведеним у лінійну форму бакуловірусом (BaculoGoldTM, Pharmingen) використовують для трансфекції клітин Sf21 (Invitrogen, San Diego, CA).

Отриманий рекombінантний бакуловірус клонують і ампліфікують у клітинах Sf21. Клітини Sf21 інфікують цим ампліфікованим вірусом, що має великий титр, і одержують химерний білок кінази Syk, злитий із глутатіон-S-трансферазою (GST).

Отриманий GST-Syk очищають за допомогою колонки з глутатіоном (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden) відповідно до інструкцій виробника. За допомогою SDS-PAGE (електрофорез у поліамідному гелі з застосуванням додецилсульфату натрію) підтверджують, що чистота білка становить понад 90%.

(2) Синтез пептиду

Потім за допомогою пептидного синтезатора синтезують пептидний фрагмент, що містить 30 залишків, включаючи 2 тирозинові залишки, KISDFGLSKALRADENYYKAQTHGKWPVKW. Потім N-кінець фрагмента біотинілюють та одержують біотинільований активуючий петлевий пептид (AL).

(3) Дослідження активності щодо тирозинкінази Syk

Усі реагенти розводять буфером для аналізу кінази Syk (50мМ Tris-HCl (pH 8,0), 10мМ MgCl₂, 0,1мМ Na₂VO₄, 0,1% BSA, 1мМ ОТТ(дитіотреїтол)). Спочатку в кожну лунку 96-лункових планшетів приміщують суміш (35мкл), що містить 3,2мкг GST-Syk і 0,5мкг AL. Потім у кожну лунку додають 5мкл досліджуваної сполуки в присутності 2,5% диметилсульфоксиду (DMSO). До цієї суміші додають 300мкМ ATP (10мкл) для ініціювання реакції кінази. Кінцева реакційна суміш (50мкл) містить 0,65нМ GST-Syk, 3мкМ AL, 30мкМ ATP, досліджувану сполуку, 0,25% DMSO і буфер для аналізу кінази Syk.

Суміш інкубують протягом 1год при кімнатній температурі і реакцію зупиняють шляхом додавання 120мкл зупиняючого буфера (50мМ Tris-HCl (pH 8,0), 10мМ EDTA, 500мМ NaCl, 0,1% BSA). Суміш переносять у планшети, покриті стрептавідином, і інкубують протягом 30хв при кімнатній температурі для зв'язування системи біотин-AL з лунками. Після триразового промивання планшетів забуференим за допомогою Tris фізіологічним розчином (TBS) (50мМ Tris-HCl (pH 8,0), 138мМ NaCl, 2,7мМ KCl), що містить 0,05% Tween-20, додають 100мкл розчину антитіл, що містить 50мМ Tris-HCl (pH 8,0), 138мМ NaCl, 2,7мМ KCl, 1% BSA, 60нг/мл моноклональних антитіл проти фосфотирозину, 4G10 (Upstate Biotechnology), які попередньо мітять європієм за допомогою комплексу Amersham Pharmacia, і інкубують при кімнатній температурі протягом 60хв. Після промивання додають 100мкл підкріплювального розчину (Amersham Pharmacia Biotech) і потім флуоресценцію з розділом за часом вимірюють за допомогою здатного працювати в різних режимах (multi-label) лічильника ARVO (Wallac Oy, Finland) при довжині хвилі збудження 340нм і довжині хвилі випромінювання 615нм із затримкою 400мс і тривалістю вимірювання 400мс.

[Визначення значень IC₅₀ для сполук при утворенні супероксидів з периферичних моноядерних клітин людини]

Кров (100мл/донор) беруть у здорових добровольців за допомогою венепункції з використанням шприців об'ємом 50мл, що містять 50 одиниць гепарину. Еритроцити вилучають шляхом інкубування з 1% (мас/об.) декстрану і 0,45% (мас/об.) глюкози, проведеного протягом 30хв при кімнатній температурі. Після центрифугування при 350хг протягом 10хв осад клітин повторно суспендують у 10мл PBS (забуферений фосфатом фізіологічний розчин). Суспензію клітин обережно нашаровують на градієнт, утворений перколом (Amersham Pharmacia Biotech, Sweden) (20мл of 60% і 20мл of 80% у PBS), у пробірці об'ємом 50мл (#2335-050, Iwaki, Japan). Після центрифугування при 400хг протягом 30хв при кімнатній температурі периферичні поліморфноядерні лейкоцити (PMNs) одержують з місця контакту між 60% і 80% фазами перколу. Двічі промивають за допомогою PBS і суспендують PMNs при концентрації 10⁶клітин/мл у збалансованому сольовому розчині Хенка

(HBSS: Nissui, Japan) з додаванням 10мМ Na-Hepes (натрієва сіль N-2-гідроксietилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти) (pH 7,6), 0,1% BSA і до наступного використання тримають на льоді.

Для дослідження того, як сполуки інгібують утворення супероксидів, індуковане форміл-метіоніл-лейцил-фенілаланіном (fMLP), у 96-лунковий прозорий планшет з чорним дном (Cat.#3904, Costar), що містить HBSS, 10мМ Na-Hepes (pH 7,6), 0,1% BSA, висівають PMNs (2x10⁵клітин/лунка) і попередньо обробляють люмінолом (1мкг/лунка; Sigma) на досліджуваними сполуками протягом 10хв при 37°C. Пептид fMLP (Cat.#4066; Peptide Institute Inc, Japan) готують у концентрації 10мкМ у тому самому буфері і готують у поліпропіленовому (Cat.#3365, Coster). Хемілюмінесценцію (CL) вимірюють за допомогою FDSS-6000 (Hamamatsu Photonics) через 15хв після стимуляції за допомогою 1мкМ fMLP. За характеристиками першого піка CL приблизно через 1хв після додавання стимулятора для кожної концентрації сполуки розраховують інгібування, виражене у відсотках, і по кривій інгібування визначають значення IC₅₀.

Для стимуляції, що проводиться за допомогою опсонізованого зимозану (OZ) і форбол-12-міристат-13-ацетату (PMA), зимозан А (Sigma) суспендують у HBSS при концентрації, що дорівнює 1мг/мл, і інкубують із сумішшю сироватки людини при кінцевій концентрації в діапазоні від 9 до 80% при 37°C протягом 30хв для опсонізації зимозану, а потім центрифугують при 500хг протягом 10хв при 4°C. Потім осад двічі промивають у HBSS і після цього повторно суспендують у HBSS до концентрації в діапазоні від 1 до 10мг/мл. Для стимуляції опсонізований зимозан (OZ) використовують у концентрації 5мг/мл. Форбол-12-міристат-13-ацетат (PMA) спочатку розчиняють у DMSO при концентрації, що дорівнює 0,1мг/мл, і одержують вихідний розчин, який зберігають замороженим при -20°C. Розчин PMA готують з вихідного розчину шляхом додаткового розведення за допомогою HBSS до концентрації, яка дорівнює 100нг/мл. PMNs (2x10⁵клітин/лунка) висівають у HBSS, 10мМ Na-Hepes (pH 7,6), 0,1% BSA у 96-лунковому білому планшеті (Packard) і попередньо обробляють люмінолом (1мкг/лунка; Sigma) і досліджуваними сполуками протягом 10хв при 37°C. CL вимірюють за допомогою лічильника Arvo (Wallac) через 30хв після стимуляції за допомогою OZ або PMA. Для кожної концентрації сполуки розраховують інгібування, виражене у відсотках, і по кривій інгібування визначають значення IC₅₀.

[Визначення значень IC₅₀ для сполук щодо вивільнення еластази з периферичних моноядерних клітин людини]

Для дослідження інгібування вивільнення еластази сполуками, PMNs (5x10⁶клітин/лунка) у 96-лунковому планшеті висівають у HBSS з додаванням 10мМ Na-Hepes (pH 7,6), 0,1% BSA. Клітини попередньо обробляють за допомогою цитохалазину В (0,1мкг/лунка; Nakarai, Japan), а потім досліджуваними сполуками по 90мкл/лунка протягом 10хв при 37°C. Клітини стимулюють за допомогою 1мкМ fMLP протягом 15хв при 37°C.

Для визначення активності еластази надосадів рідини (40мкл/лунка) збирають у 384-лунковому чорному планшеті (Packard). Реакцію еластази, що супроводжується флуоресценцією, проводять при кімнатній температурі шляхом додавання в 384-лунковий планшет 10мкл 0,5мМ Suc-Ala-Ala-Ala-MCA (Cat. #3133v; Peptide institute Inc, Japan). Випромінювання флуоресценції вимірюють при довжині хвилі 460нм (довжина хвилі збудження $\lambda_{ex}=360\text{нм}$) за допомогою лічильника Wallac-Arvo (PerkinElmer, Boston, MA), призначеного для вивчення флуоресценції планшетів, протягом 120хв. Значення IC_{50} для сполук визначають при початковій швидкості реакції.

[Визначення значень IC_{50} для сполук при дослідженні хемотаксису з використанням PMNs людини]

Свіжоприготовлені PMNs ($1,1 \times 10^7$ клітин/мл) інкубують зі сполуками в поліпропіленовому 96-лунковому планшеті (Cat.#3365, Coster) протягом 10хв у HBSS з додаванням 10мМ Na-Hepes (pH 7,6), 0,1% BSA. Клітини (100мкл) інкубують з досліджуваною сполукою або розчинником протягом 30хв і переносять у вставний 24-лунковий планшет Multiwell (Cat.# 351183; Falcon). У нижню камеру планшета додають fMLP (10нМ, 0,5мл) і хемотаксис досліджують в інкубаторі з CO_2 при $37^\circ C$ протягом 1 год. Кількість клітин, що перемістилися, підраховують за допомогою FACSscan (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Для кожної концентрації сполуки розраховують інгібування, виражене у відсотках, і за кривою інгібування визначають значення IC_{50} .

[Визначення значень IC_{50} для сполук при дослідженні хемотаксису з використанням трансфектантів]

(1) Клітини

Використовують CCR3-трансформовані L12 клітини людини. Стабільні трансформовані CCR3-експресуючі L12 клітини людини визначають за методикою, описаною в [J. Exp. Med. 183:2437-2448, 1996]. CCR3-трансформовані L12 клітини людини зберігають у RPMI-1640 з додаванням 10% FCS (фетальна теляча сироватка), 100Од/мл пеніциліну G і 100мкг/мл стрептоміцину і 0,4мг/мл генетицину. Для посилення експресії CCR3 за день до дослідження хемотаксису клітини попередньо протягом 20-24год обробляють за допомогою культурального середовища, що містить 5мМ бутирату натрію (5×10^4 клітин/мл).

(2) Дослідження хемотаксису

Попередньо оброблені бутиратом клітини суспендують у буфері для дослідження хемотаксису (розчин Хенка Cat.#05906 Nissui, 20мМ HEPES pH 7,6, 0,1% сироватковий альбумін людини Cat.#A-1887 Sigma) при концентрації клітин, яка дорівнює $1,1 \times 10^7$ клітин/мл. Суміш 90мкл суспензії клітин і 10мкл розчину сполуки, розведену буфером для дослідження хемотаксису (10-кратна концентрація кінцевої концентрації) попередньо інкубують протягом 10хв при $37^\circ C$. Суміш клітин і сполук додають у верхню камеру 24-лункової камери для дослідження хемотаксису (Transwell™, Cat.#3421, Costar, розмір пір 5мкМ). У нижню камеру планшета для дослідження хемотаксису додають 0,5мл 10нМ розчину

рекомбінантного еотаксину людини (Cat.#23209, Genzyme Techne), розведеного буфером для дослідження хемотаксису. Потім хемотаксис досліджують в інкубаторі з CO_2 при $37^\circ C$ протягом 4год. Після 4год інкубування кількість клітин, що перемістилися, підраховують за допомогою FACSscan (Becton Dickinson). Для кожної концентрації сполуки розраховують інгібування, виражене у відсотках, і за кривою інгібування визначають значення IC_{50} .

[Експериментальне дослідження викликаного fMLP плевриту в мишей]

Самок мишей лінії BALB/c у віці 7 тижнів розділяють на 3 групи: групу, що не одержує сполуку, групу, що одержує наповнювач, і групу, що одержує сполуку. Мишам групи, що одержує сполуку, спочатку в різних дозах внутрішньовенно вводять сполуку, що відповідає цьому винаходу. Мишам групи, що одержує наповнювач, вводять наповнювач, що являє собою 10% Cremophor EL (Nacalai Tesque) у фізіологічному розчині. Через 3хв після введення мишам групи, що одержує наповнювач, і групи, що одержує сполуку, внутрішньоплевральну вводять fMLP у 3,3% DMSO у PBS у кількості 1мг/миша. Через 4 години після ін'єкції fMLP мишей умертвляють і плевральну рідину збирають шляхом дворазового промивання плевральної порожнини за допомогою 2мл PBS. Повну кількість клітин у 1мл плевральної рідини підраховують за допомогою гемоцитометру. Диференціацію клітин плевральної рідини визначають на основі підрахунку не менше 200 клітин у забарвленому за Гимза препараті, отриманому за допомогою цитоцентрифуги. Статистичний аналіз проводять за допомогою t-критерію Стюдента для парних даних або дисперсійного аналізу за допомогою апостеріорного критерію Даннетта з використанням програмного забезпечення GraphPadPRISM для Windows, версія 2.01.

3 практичних міркувань сполуки поділені на такі кілька класів активності:

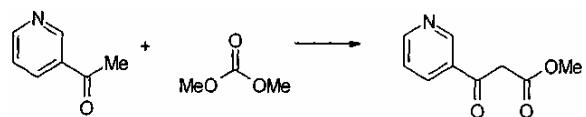
$In vitro$ $IC_{50} = A$ (= або <) 0,1мкМ < B (= або <) 0,5мкМ < C (= або <) 2мкМ < D.

Сполуки, що відповідають цьому винаходу, також виявляють високу активність при аналізах, проведених *in vivo*.

Приклад 1-1:

(Z)-2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-1-(3-піридиніл)етенол

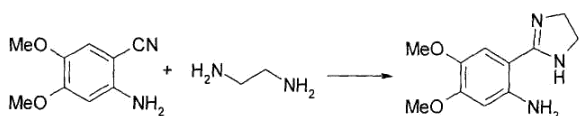
(1) Метил-3-оксо-3-(3-піридиніл)пропаноат



0,5М Розчин гексаметилдисилазиду калію в толуолі (22мл, 11ммоль) змішують з тетрагідрофураном (5мл) і суміш охолоджують до $-78^\circ C$. До холодної ($-78^\circ C$) суміші краплями додають розчин 3-ацетилпіридину (1,0г, 8,26ммоль) в тетрагідрофурані (5мл). Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 3год. Суміш охолоджують до $-78^\circ C$ і потім краплями додають

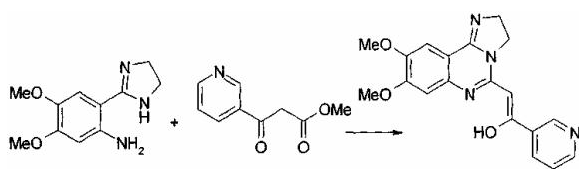
диметилкарбонат (1,2мл, 14,3ммоль). Отриманому розчину дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакцію зупиняють шляхом додавання 1н водного розчину HCl і тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають водою і розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують при пониженому тиску. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (гексан/етилацетат, 1/1) і одержують метил-3-оксо-3-(3-піридиніл)пропаноат (1,0г, вихід 68%) у вигляді масла.

(2) 2-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)-4,5-диметоксіанілін:



2-аміно-4,5-диметоксibenзонітрил (5,0г, 28ммоль) при кімнатній температурі додають до етилендіаміну (7,9г, 131ммоль). Отриманий розчин нагрівають до 40°C і додають каталітичну кількість дифосфорпентасульфід (50мг). Суміш нагрівають до 80-90°C та перемішують протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою і одержаний осад збирають фільтруванням та отримують 2-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-4,5-диметоксіанілін (5,1г, 82 %) у вигляді твердої речовини.

(3) (Z)-2-(8,9-Диметокси-2,3-Дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(3-піридиніл)етанол



Суміш 2-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-4,5-диметоксіаніліну (0,15г, 0,68ммоль) і метил-3-оксо-3-(3-піридиніл)пропаноату (0,20г, 1,12ммоль) перемішують при 155°C протягом 1год. Реакційну суміш очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (дихлорметан/метанол, 25/1) і одержують (Z)-2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(3-піридиніл)етанол (66,9мг, 28%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Температура плавлення: 275°C

Мас-спектрометрія: 351

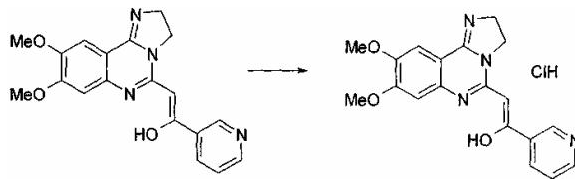
In vitro PI3K-β інгібуюча активність: C

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): δ 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,98-4,08 (4H, m), 5,63 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=4,7, 7,8Гц), 8,27 (1H, dt, J=1,6, 7,8Гц), 8,67 (1H, dd, J=1,6, 4,7Гц), 9,13 (1H, d, J=1,6Гц), 13,9 (1H, bs).

Приклад 1-2:

(Z)-2-(8,9-Диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(3-піридиніл)етанолгідрохлорид



До розчину (Z)-2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(3-піридиніл)етанолу (16,8мг, 0,05ммоль) у діоксані (15мл) при кімнатній температурі додають 6н водний розчин HCl (0,05мл). Після перемішування протягом 30хв суміш сушать при пониженому тиску та одержують (Z)-2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(3-піридиніл)етанолгідрохлорид (18,5мг, кількісний вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Температура плавлення: >300°C

Мас-спектрометрія: 351

In vitro PI3K-β інгібуюча активність: C

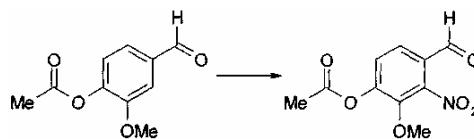
In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): δ 3,88 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,22 (2H, t, J=9,1Гц), 4,55 (2H, t, J=9,1Гц), 6,21 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J=4,7, 8,2Гц), 7,90 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=8,2Гц), 8,79 (1H, d, J=4,7Гц), 9,28 (1H, s), 14,9 (1H, bs).

Приклад 1-3:

2-[7-Метокси-8-(метоксиметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетанол

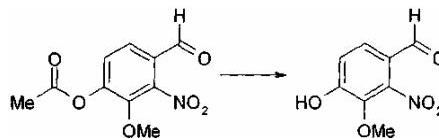
(1) 4-Форміл-2-метокси-3-нітрофенілацетат



За методикою, описаною в [патенті США №4287341 або J. Chem. Soc. 376 (1948)], ванілінацетат, 5,00г, дає потрібну сполуку, 4,54г, у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 73,6%.

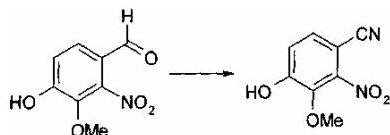
H-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): δ: 2,40 (s 3H), 3,87 (s 3H), 7,75 (d 1H J=8,4Гц), 7,94 (d 1H J=8,4Гц), 9,90 (s 1H).

(2) 4-Гідрокси-3-метокси-2-нітробензальдегід



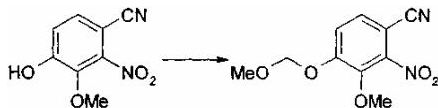
Суміш 4-форміл-2-метокси-3-нітрофенілацетату 4,54г (19,0ммоль) і карбонату калію 5,24г (37,9ммоль) у 40мл метанолу перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш виливають у воду, підкисляють 1н розчином HCl і екстрагують за допомогою AcOEt. Органічний шар промивають розсоллом, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок промивають н-гексаном і одержують потрібну сполуку, 3,60г у вигляді білої твердої речовини. Вихід 96,3%.

(3) 4-Гідрокси-3-метокси-2-нітробензонітрил



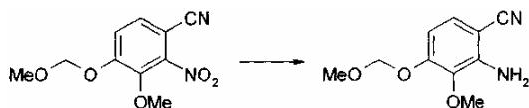
До суміші 4-гідрокси-3-метокси-2-нітробензальдегіду 14,5г (73,5ммоль) з 150мл 28% розчину аміаку і 15мл тетрагідрофуран додають йод 22,4г (88,2ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок підкисляють 2н розчином HCl і екстрагують діетиловим ефіром. Органічний шар промивають розсолем, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок промивають діізопропіловим ефіром і одержують потрібну сполуку, 12,1г у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 84,5%.

(4) 3-Метокси-4-(метоксиметокси)-2-нітробензонітрил



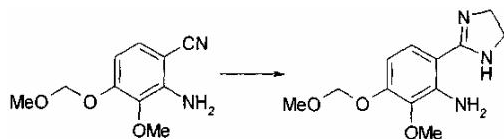
Суміш 4-гідрокси-3-метокси-2-нітробензонітрил 1,00г, хлорметилметилового ефіру 0,47мл (6,18ммоль) і карбонату калію 3,56 в (25,8ммоль) у 10мл N,N-диметилформаміду перемішують при 50°C протягом 2год. Реакційну суміш виливають у воду й екстрагують діетиловим ефіром. Органічний шар промивають розсолем, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і розчинник випарюють. Хроматографія на силікагелі (н-гексан/ $AcOEt$ =4/1) дає потрібну сполуку, 1,03г у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід 83,5%.

(5) 2-Аміно-3-метокси-4-(метоксиметокси)бензонітрил



До 5% паладію на активованому вугіллі, 6,00г, в атмосфері аргону додають розчин 3-метокси-4-(метоксиметокси)-2-нітробензонітрилу, 6,00г (25,2ммоль) в етанолі 50мл і перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 8год. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (н-гексан/ $AcOEt$ =4/1) дає 2,83г потрібної сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід 53,9%.

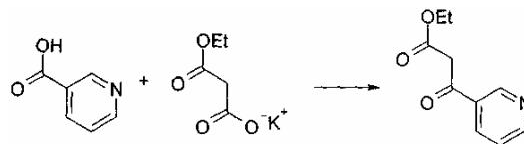
(6) [6-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метокси-3-(метоксиметокси)феніл]амін



Розчин 475мг (2,28ммоль) 2-аміно-3-метокси-4-(метоксиметокси)бензонітрилу і 25,4мг (0,11ммоль) пентасульфиду фосфору в

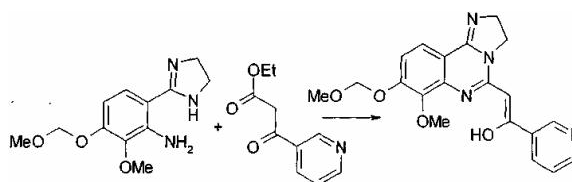
етилендіаміні, 2,75г, перемішують при 120°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають у воду. Осад збирають і промивають водою й одержують потрібну сполуку 293мг у вигляді білої твердої речовини. Вихід 51,1%.

(7) Етил-3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропаноат



До суспензії нікотинової кислоти 5,00г (40,6ммоль) в 50мл тетрагідрофурану при 5°C додають 9,76г (60,9ммоль) карбонілдіімідазолу та перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. В окремій колбі суспензію 4,64г (48,7ммоль) $MgCl_2$ і 10,37г (60,92ммоль) етилмалонату калію в 50мл тетрагідрофурану перемішують при 50°C протягом 4год. До цієї суспензії при кімнатній температурі додають зазначений вище розчин імідазолу і перемішують протягом 12год. Реакцію зупиняють шляхом додавання води та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають розсолем, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і розчинник випарюють. Хроматографія на силікагелі (н-гексан/ $AcOEt$ =2/1) дає потрібну сполуку, 3,89г, у вигляді блідо-жовтого масла. Вихід 49,5%.

(8) 2-[7-Метокси-8-(метоксиметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол



Розчин 1,31г (5,20ммоль) [6-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метокси-3-(метоксиметокси)феніл]аміну і 1,00г (5,20ммоль) етил-3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропаноату в 30мл толуолу нагрівають із зворотним холодильником протягом ночі. Осад збирають і промивають діетиловим ефіром та одержують потрібну сполуку 1,52г у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 76,9%.

Температура плавлення: 215-216°C

Мас-спектрометрія: 381

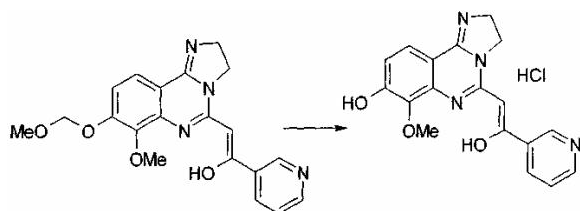
In vitro PI3K-β інгібуюча активність:

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: B

Н-ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ : 3,54 (s 3H), 3,95 (t 2H J=9,5Гц), 4,08 (s 3H), 4,22 (t 2H J=9,5Гц), 5,30 (s 2H), 5,38 (s 1H), 6,98 (d 1H J=8,8Гц), 7,37 (dd 1H J=8,0 Гц, 4,9Гц), 7,64 (d 1H J=8,8Гц), 8,21 (dt 1H J=8,0Гц, 1,7Гц), 8,67 (dd 1H J=4,9Гц, 1,7Гц), 9,09 (d 1H J=1,7Гц), 13,75 (s 1H).

Приклад 1-4:

5-(2-Гідрокси-2-піридин-3-ілвініл)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олгідрохлорид



Суспензію 2-[7-метокси-8-(метоксиметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетіленолу (Приклад 1-3), 1,52г (4,00ммоль), у 4н HCl у 30мл 1,4-діоксану і 0,3мл води перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють діетиловим ефіром. Осад збирають і промивають діетиловим ефіром і одержують потрібну сполуку, 1,23г, у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 82,4%.

Температура плавлення: 245°C

Мас-спектрометрія: 337

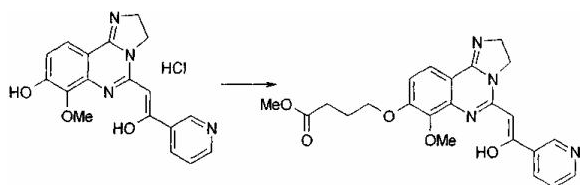
In vitro PI3K-β інгібуюча активність: C

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

Н-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ: 3,97 (s 3H), 4,22 (dd 2H J=12,3Гц, 9,0Гц), 4,43 (dd 2H J=12,3Гц, J=9,0Гц), 6,17 (s 1H), 7,10 (d 1H J=9,0Гц), 7,71 (dd 1H J=7,7Гц, 4,7Гц), 7,98 (d 1H J=9,0Гц), 8,57 (br d 1H J=7,7Гц), 8,82 (dd 1H J=4,7Гц, 1,4Гц), 9,34 (d 1H J=1,4Гц), 11,79 (s 1H), 14,60 (s 1H).

Приклад 1-5:

Метил-4-[[5-(2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл]окси]бутаноат



Суміш 5-(2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-олгідрохлориду (Приклад 1-4), 50,4мг (0,14ммоль), метилхлорбутану, 22,2мг (0,16ммоль), і карбонату калію, 186,9мг (1,35ммоль), у 1мл N,N-диметилформаміду перемішують при 120°C протягом 4год. Реакційну суміш виливають у воду й екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають розсолон, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок промивають діетиловим ефіром і одержують потрібну сполуку, 35,0мг, у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 59,3%.

Температура плавлення: 199-200°C

Мас-спектрометрія: 437

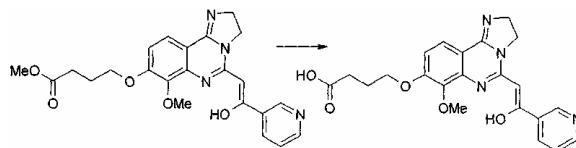
In vitro PI3K-β інгібуюча активність: C

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

Н-ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ: 2,20 (quint 2H J=7,1Гц), 2,58 (t 2H J=7,09Гц), 3,71 (s 3H), 3,94 (t 2H J=9,5Гц), 4,06 (s 3H), 4,15 (t 2H J=7,1Гц), 4,21 (t 2H J=9,5Гц), 5,38 (s 1H), 6,76 (d 1H J=8,8Гц), 7,37 (dd 1H J=8,2Гц, 5,2Гц), 7,65 (d 1H J=8,8Гц), 8,21 (dt J=8,2Гц, 2,1Гц), 8,67 (d 1H J=5,2Гц), 9,09 (s 1H), 13,70 (s 1H).

Приклад 1-6:

4-[[5-(2-Гідрокси-2-піридин-3-ілвініл)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл]окси]бутанова кислота



Розчин метил-4-[[5-(2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл]окси]бутаноату (приклад 1-5), 20,0мг (0,05ммоль), у 0,1мл 1н розчину LiOH і 1,0мл етанолу перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізують 1н розчином HCl і концентрують у вакуумі. Залишок розтирають з водою. Осад збирають та одержують потрібну сполуку, 10,0мг, у вигляді білої твердої речовини. Вихід 51,7%.

Температура плавлення: 257-258°C

Мас-спектрометрія: 423

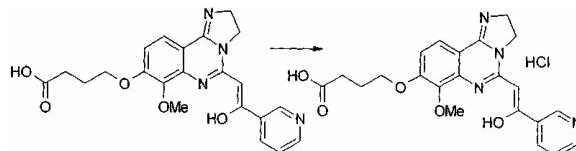
In vitro PI3K-β інгібуюча активність: B

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

Н-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ: 2,02 (quint 2H J=6,2Гц), 2,45 (t 2H J=6,2Гц), 3,94 (s 3H), 3,98 (br 12H J=8,5Гц), 4,06 (br 12H J=8,5Гц), 4,14 (t 2H J=6,2Гц), 5,67 (s 1H), 6,97 (d 1H J=8,7Гц), 7,49 (dd 1H J=8,2Гц, 4,4Гц), 7,57 (d 1H J=8,7Гц), 8,29 (d 1H J=8,2Гц), 8,67 (d 1H J=4,4Гц), 9,14 (s 1H), 12,15 (s 1H), 13,76 (s 1H).

Приклад 1-7:

4-[[5-(2-Гідрокси-2-піридин-3-ілвініл)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл]окси]бутанової кислоти гідрохлорид



Суміш 4-[[5-(2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл]окси]бутанової кислоти (Приклад 1-6), 4,0мг (9,5мкмоль), у 2,0мл 4н HCl у 1,4-діоксані перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш розбавляють діетиловим ефіром. Осад збирають та одержують потрібну сполуку, 4,00мг, у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 92,0%.

Температура плавлення: 249-251°C

Мас-спектрометрія: 423

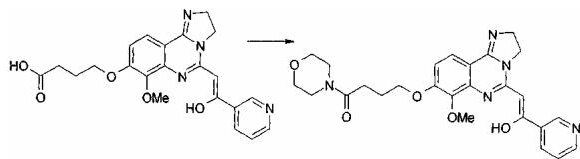
In vitro PI3K-β інгібуюча активність: B

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

Н-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ: 2,06 (quint 2H J=7,3Гц), 2,46 (t 2H J=7,3Гц), 4,01 (s 3H), 4,24 (t 2H J=9,0Гц), 4,29 (t 2H J=7,3Гц), 4,45 (t 2H J=9,0Гц), 6,18 (s 1H), 7,36 (d 1H J=9,1Гц), 7,70 (dd 1H J=7,9Гц, 5,0Гц), 8,14 (d 1H J=9,1Гц), 8,56 (br d 1H J=7,9Гц), 8,82 (br d 1H J=5,0Гц), 9,34 (s 1H), 12,34 (s 1H), 14,57 (s 1H).

Приклад 1-8:

2-[7-Метокси-8-(4-морфолін-4-іл-4-оксобутокси)-2,3-дигідромідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол



До розчину 4-[[5-(2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл)-7-метокси-2,3-Дигідромідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл]окси]бутанової кислоти (Приклад 1-6), 20,0мг (0,044ммоль), морфоліну, 19,0мг (0,22ммоль), і N,N-діізопропілетиламіну, 0,038мл (0,22ммоль), у 2,0мл N,N-диметилформаміду додають Рубор ((1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(трипіролідін-1-іл)фосфонійгексафторфосфат), 34,0мг (0,065ммоль), і перемішують при 80°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у воду. Осад збирають і промивають водою й одержують потрібну сполуку, 13,0мг, у вигляді білої твердої речовини. Вихід 60,7%.

Температура плавлення: 234-235°C

Мас-спектрометрія: 492

In vitro PI3K-β інгібуюча активність: B

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

¹H-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ: 2,03 (quint 2H J=6,6Гц), 3,46 (m 4H), 3,56 (m 4H), 3,96 (s 3H), 3,99 (br d 2H J=8,2Гц), 4,05 (br d 2H J=8,2Гц), 4,15 (t 2H J=6,6Гц), 5,66 (s 1H), 6,98 (d J=8,8Гц), 7,50 (dd 1H J=7,7Гц, 4,7Гц), 7,57 (d 1H J=8,8Гц), 8,29 (br d 1H J=7,7Гц), 8,67 (br d 1H J=4,7Гц), 9,14 (s 1H), 13,76 (s 1H).

За методикою, аналогічною наведений у поданих вище Прикладах від 1-1 до 1-8, синтезовані сполуки Прикладів від 1-9 до 1-210.

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-9		372,81	337	245 (з розкладанням)	A
1-10		350,38	351	269-270	A
1-11		386,84	351	249-250	A
1-12		407,43	408	270 (з розкладанням)	(з A)
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-13		364,41	365	267-268	A
1-14		378,43	379	252-253	A
1-15		390,45	391	254 (з розкладанням)	B
1-16		380,41	381	264-265	A
1-17		416,87	381	215 (з розкладанням)	A

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-18		450,50	451	184-186	B
1-19		407,48	408	183-184	B
1-20		447,54	448	162-163	B
1-21		433,51	434	204-205	A
1-22		430,85	395	240 (з разложением)	A
1-23		393,41	394	297-298	A
1-24		429,87	394	235 (з разложением)	A
1-25		443,89	408	240 (з разложением)	A
1-26		471,95	436	245 (з разложением)	A
1-27		421,46	422	241-242	A

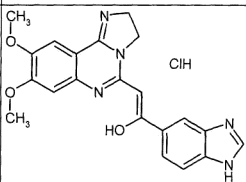
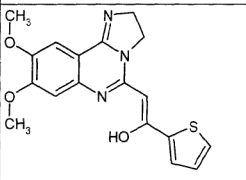
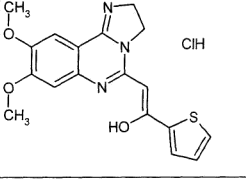
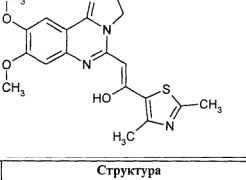
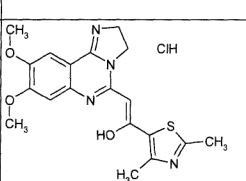
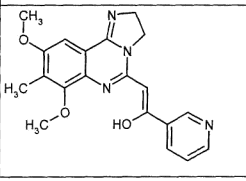
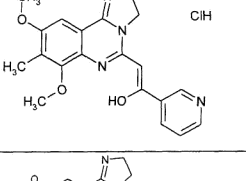
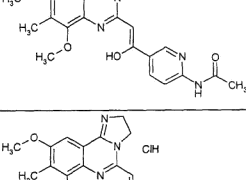
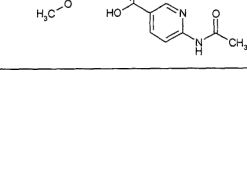
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-28		457,92	422	205 (з разложением)	A
1-29		463,50	464	234-235	A
1-30		499,96	464	240-241	A
1-31		537,98	502	230-231	B
1-32		391,43	392	>285	A
1-33		427,89	392	273	A
1-34		373,42	374	>285	A
1-35		409,88	374	270	A
1-36		449,51	450	197	A
1-37		485,97	450	215	A
1-38		543,03	507	260	A

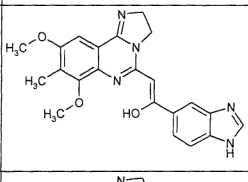
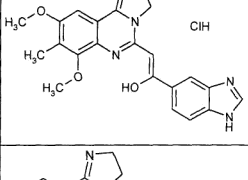
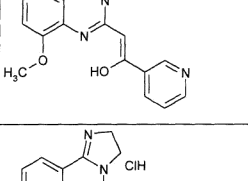
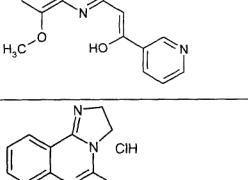
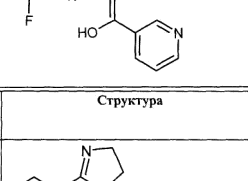
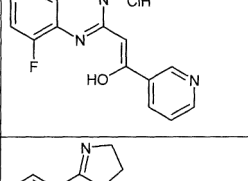
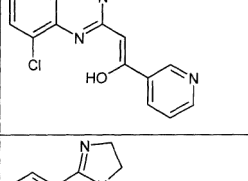
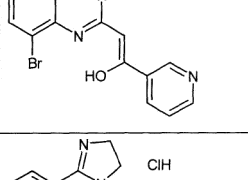
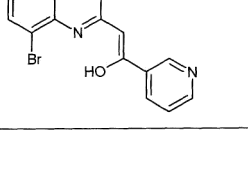
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-39		433,51	434	217	B
1-40		469,98	434	256 (з разложениям)	B
1-41		527,03	491	271	A
1-42		350,38	351	218	A
1-43		386,84	351	290 (з разложениям)	A

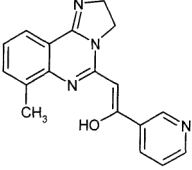
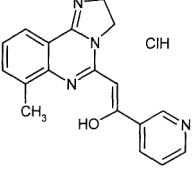
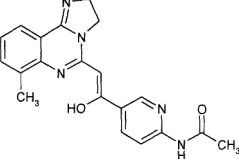
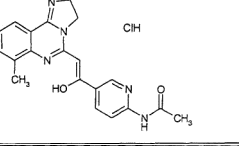
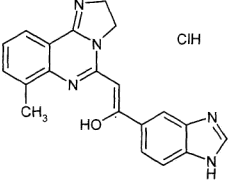
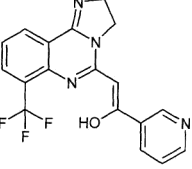
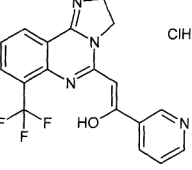
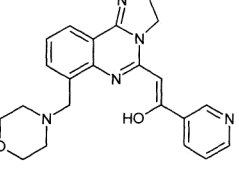
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-44		476,76	442, 440	>290	B
1-45		419,71	385, 383	>290	B
1-46		476,76	442, 440	>285	A
1-47		422,29	424, 422	>285	B
1-48		458,75	424, 422	>285	B

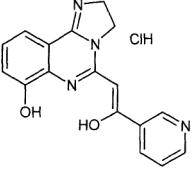
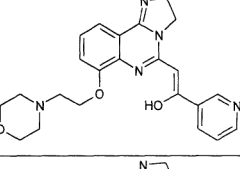
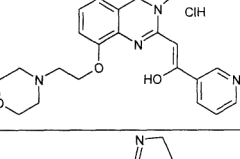
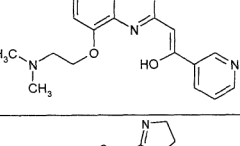
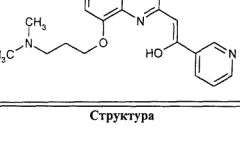
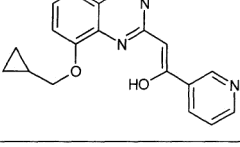
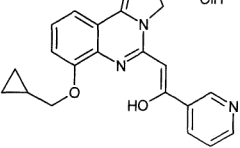
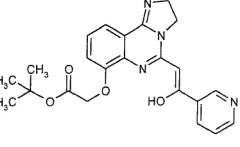
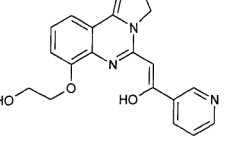
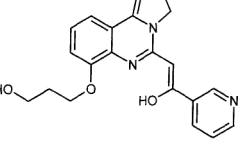
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-49		364,41	365	200-204	A
1-50		400,87	365	260 (з разложениям)	B
1-51		443,89	408	275-280	B
1-52		379,42	380	321-325	B

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-53		393,45	394	195-198	B
1-54		409,45	410	207	B
1-55		384,83	385	283	B
1-56		389,42	390	212-215	A

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-57		425,88	390	240 (з разложением)	A
1-58		355,42	356	250	B
1-59		391,88	356	266-268	B
1-60		384,46	385	292	A
1-61		420,92	385	268-271	A
1-62		364,41	365	278	A
1-63		400,87	365	285	A
1-64		421,46	422	>285	A
1-65		457,92	422	>285	A

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-66		403,44	404	280	B
1-67		439,91	404	>285	B
1-68		320,35	321	275	A
1-69		356,81	321	285	A
1-70		308,32	309	218	A
1-71		344,78	309	303	B
1-72		324,77	325	210 (з разложением)	B
1-73		369,22	371, 369	120 (з разложением)	B
1-74		405,68	371, 369	246	B

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-75		304,35	305	248	B
1-76		340,82	305	>290	B
1-77		361,41	362	>285	A
1-78		397,87	362	>285	A
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-79		379,85	344	>285	A
1-80		358,33	359	275	B
1-81		394,79	359	>290	B
1-82		389,46	390	198 - 202 (з розкладанням)	B

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-83		342,79	307	>250	B
1-84		419,49	420	195-196	B
1-85		455,95	420	261-262	B
1-86		377,45	378	186-187	B
1-87		391,48	392	235 (з розкладанням)	B
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-88		360,42	361	203 (з розкладанням)	B
1-89		396,88	361	>300	B
1-90		420,47	421	222-223	A
1-91		350,38	351	211-212	B
1-92		364,41	365	203-205	A

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-93		348,36	349	225-226	B
1-94		375,43	376	282	B
1-95		411,89	376	>300	B
1-96		432,49	433	269 (з разложениям)	A
1-97		468,95	433	246	A

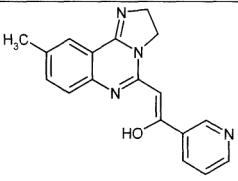
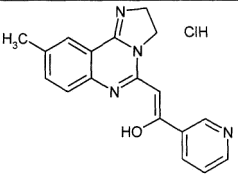
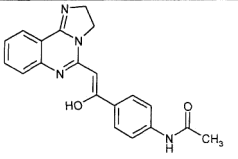
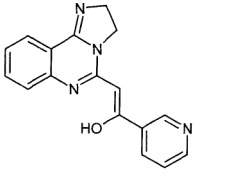
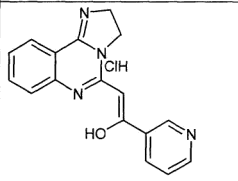
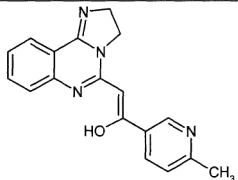
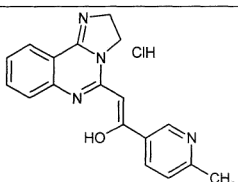
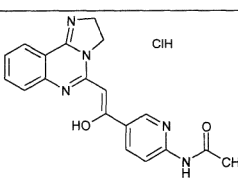
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-98		391,43	392	337 (з разложениям)	A
1-99		427,89	392	312 (з разложениям)	A
1-100		414,47	415	232	A
1-101		450,93	415	286 (з разложениям)	A

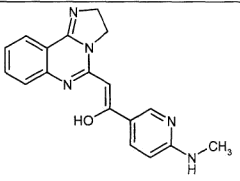
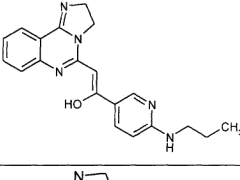
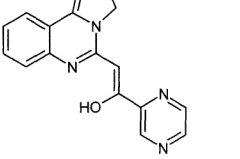
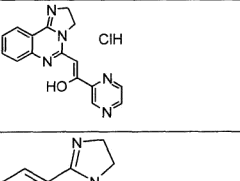
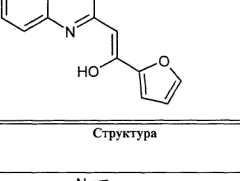
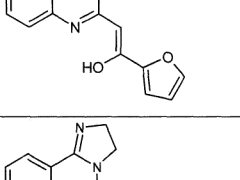
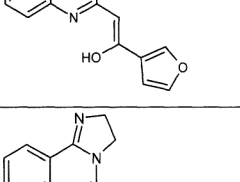
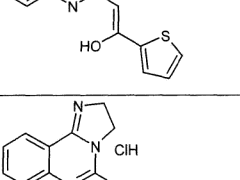
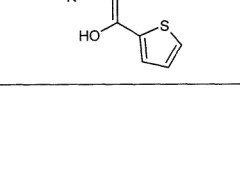
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-102		482,97	447	238 (з разложениям)	B
1-103		501,04	466	257	B
1-104		424,94	389	288	B
1-105		445,53	446	292 (з разложениям)	B
1-106		481,99	446	280 (з разложениям)	B
1-107		427,51	428	207	A

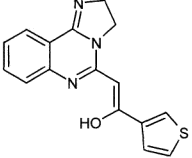
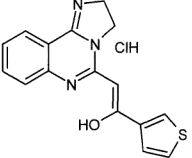
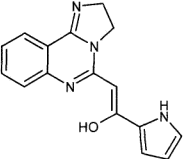
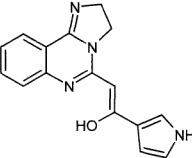
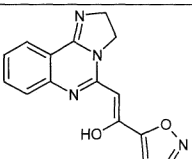
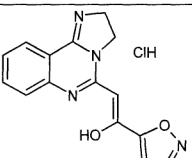
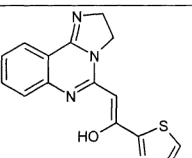
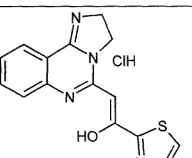
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-108		463,97	428	>300	B
1-109		416,49	416		A
1-110		438,92	403	231 (з разложениям)	B
1-111		389,46	390	204	B
1-112		425,92	390	242	B

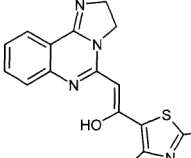
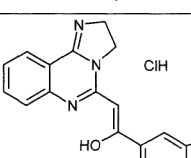
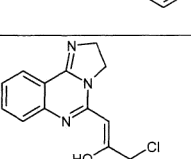
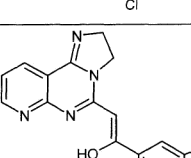
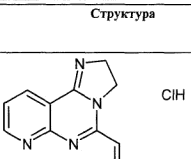
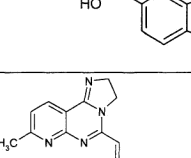
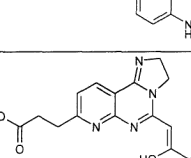
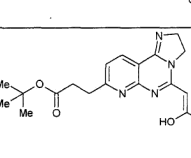
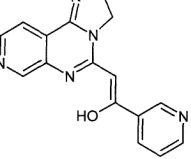
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-113		446,51	447	245	B
1-114		482,97	447	260	B
1-115		428,50	429	219	B
1-116		324,77	325	226	B
1-117		361,23	326	280 (з разложением)	B
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-118		405,68	371, 369	233	B
1-119		304,35	305	224	B
1-120		340,82	305	>330	B
1-121		358,33	359	264	C

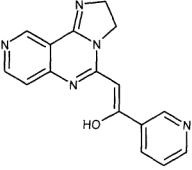
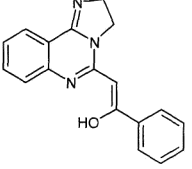
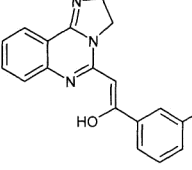
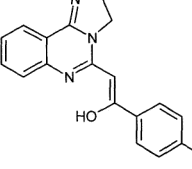
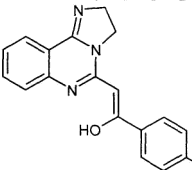
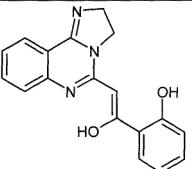
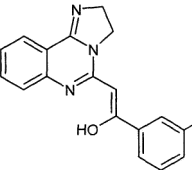
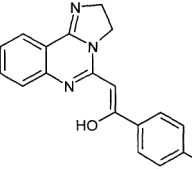
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-122		394,79	359	321	B
1-123		402,89	367	>300	B
1-124		306,33	307	302-303	B
1-125		342,79	307	>300	A
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-126		320,35	321	199	B
1-127		356,81	321	>300	B
1-128		399,84	364	>300	A
1-129		405,68	371, 369	>330	B
1-130		361,23	326	>330	B

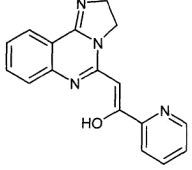
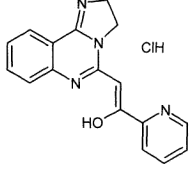
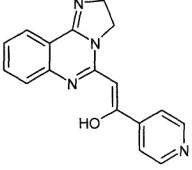
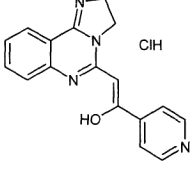
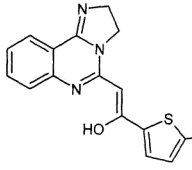
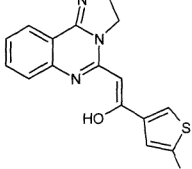
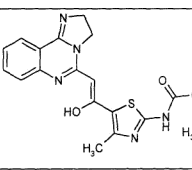
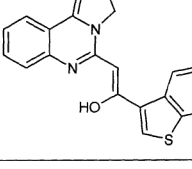
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-131		304,35	305	212	B
1-132		340,82	305	>290	B
1-133		346,39	347	>300	B
1-134		290,33	291	202	B
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-135		326,79	291	260 (з разложением)	B
1-136		304,35	305	217-219	B
1-137		340,82	305	>300	B
1-138		383,84	348	327	A

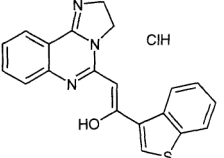
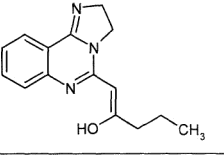
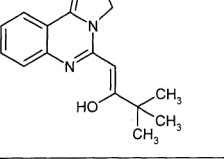
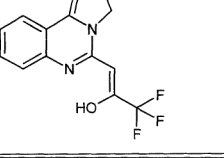
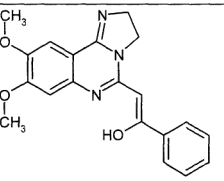
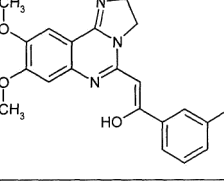
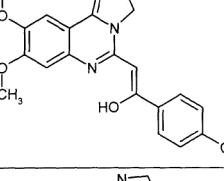
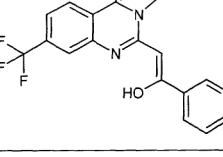
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-139		319,37	320	232-237	A
1-140		347,42	348	197	B
1-141		291,31	292	233-235	B
1-142		327,78	292	217-222	B
1-143		279,30	280	192	B
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-144		315,76	280	>300	B
1-145		279,30	280	155-156	B
1-146		295,37	296	193	A
1-147		331,83	296	>300	A

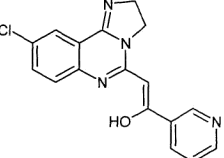
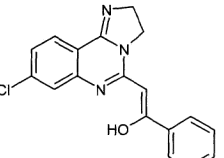
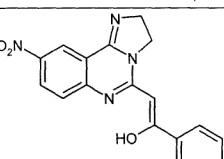
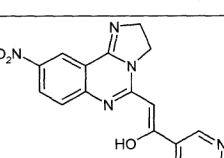
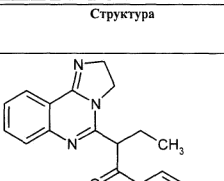
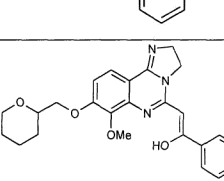
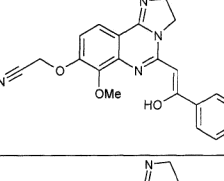
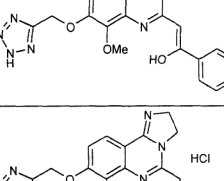
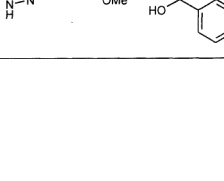
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-148		295,37	296	182-183	B
1-149		331,83	296	>300	A
1-150		278,32	279	247	B
1-151		278,32	279	247-249	A
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-152		280,29	281	148	B
1-153		316,75	281	245 (з разложением)	B
1-154		296,35	297	208-210	A
1-155		332,81	297	> 300	B

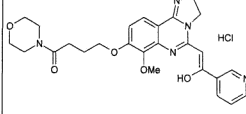
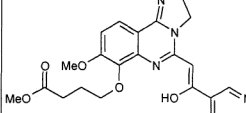
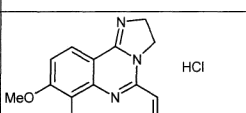
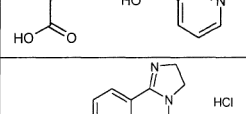
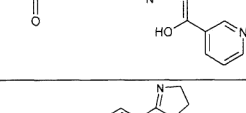
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-156		324,41	325	222	A
1-157		365,83	330	>300	B
1-158		330,60	330	190 (з разложением)	B
1-159		330,35	331	>300	A
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-160		366,81	331	247 (з разложением)	B
1-161		362,39	363	>300	B
1-162		399,84	400	>300	B
1-163		419,49	420	200	B
1-164		291,31	292	230	B

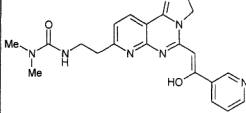
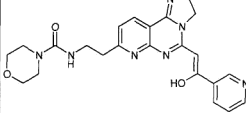
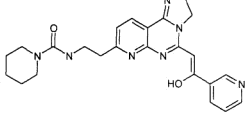
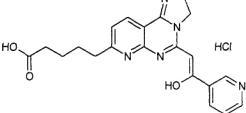
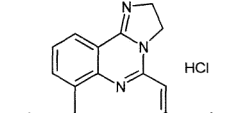
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-165		291,31	292	250	B
1-166		289,34	290	130-139	C
1-167		334,34	335	276	D
1-168		334,34	335	240-248	D
1-169		319,37	320	212-214	D
1-170		305,34	306	252-256	D
1-171		323,78	324	224-227	D
1-172		314,35	315	260-264	D

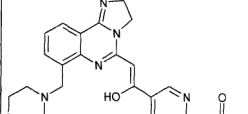
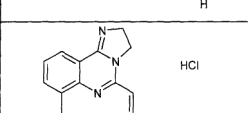
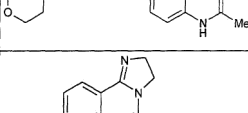
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-173		290,33	291	195	C
1-174		326,79	291	235-240	C
1-175		290,33	291	204-205	B
1-176		326,79	291	235 (в разложениях)	B
1-177		320,38	321	256	C
1-178		340,36	341	255-258	D
1-179		425,51	426	>300	D
1-180		345,43	346	220-225	D

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-181		381,89	346	>300	D
1-182		255,32	256	113	D
1-183		269,35	270	134-138	C
1-184		281,24	282	240	C
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-185		349,39	350	249-252	C
1-186		383,84	384	257-259	D
1-187		374,40	375	307-308	D
1-188		358,33	359	264	C

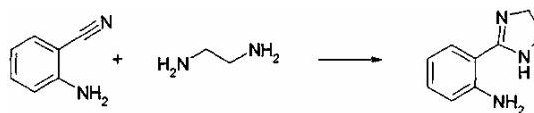
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-189		324,77	325	260	C
1-190		323,78	324	186-188	C
1-191		334,34	335	259-262	D
1-192		335,32	336	306	C
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-193		317,39	318	156-160	D
1-194		434,50	435	233-234	A
1-195		375,39	376	284-285	A
1-196		418,42	419	229-231	A
1-197		454,88	419	217-218	A

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-198		528,01	492	215-216	A
1-199		436,47	437	178-179	A
1-200		430,85	395	286 (з розкладанням)	B
1-201		398,85	363	273 (з розкладанням)	A
1-202		413,87	378	285 (з розкладанням)	B

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-203		405,46	406	228	B
1-204		447,50	448	262	C
1-205		445,53	446	246	B
1-206		427,89	392	267	A
1-207		425,92	390	259 (з розкладанням)	B

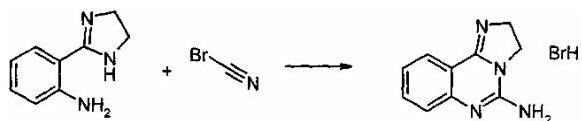
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	MS (M+1)	Т. пл.	in vitro
1-208		446,51	447	253 (з розкладанням)	B
1-209		482,97	447	>260	B
1-210		464,96	429	>300	A

Приклад 2-1:
N-(2,3-Дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід
(1) 2-(4,5-Дигідро-1Н-імідазол-2-іл)анілін



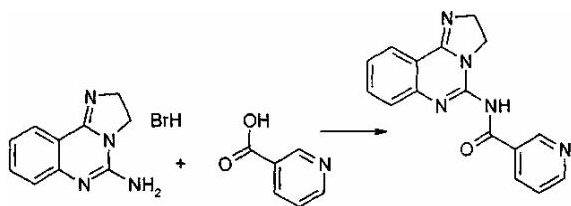
2-Амінобензонітрил (9,00г, 76,2ммоль) при 0°C при перемішуванні невеликими порціями додають до етилендіаміну (25,5мл, 381ммоль). Потім додають пентасульфід фосфору (200мг, 0,900ммоль), суміш перемішують при 100°C протягом ночі. Після охолодження до 0°C реакційну суміш розбавляють водою. Отриманий білий осад збирають фільтруванням, промивають водою і діетиловим ефіром і сушать при пониженому тиску й одержують 2-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)анілін (10,0г, вихід 81%).

(2) 2,3-Дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іламінігібробромід



До суспензії 2-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)аніліну (5,00г, 31,0ммоль) у 85% метанолі (60мл) при 0°C порціями додають бромціан (3,61г, 34,1ммоль). Цю суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш концентрують при пониженому тиску, отриманий осад збирають фільтруванням. Цю блідо-зелену тверду речовину послідовно промивають водою, метанолом і діетиловим ефіром і сушать при пониженому тиску та одержують 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іламінігібробромід (4,94г, вихід 60%).

(3) N-(2,3-Дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід



До суспензії 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іламінігіброміду (500мг, 1,87ммоль) і ніотинової кислоти (346мг, 2,81ммоль) у N,N-диметилформаміді (25мл) при кімнатній температурі додають бензотриазол-1-ілокси-триспіролідинофосфонійгексафторфосфат (1,46г, 2,81ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (1,30мл, 7,49ммоль). Суміш нагрівають при 80°C протягом 4год. Після охолодження до кімнатної температури реакцію зупиняють насиченим водним розчином NaHCO_3 . Отриманий осад збирають фільтруванням, промивають водою і діетиловим ефіром і сушать при пониженому тиску й одержують N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід (450мг, вихід 83%).

Температура плавлення: 238-239°C (з розкладанням)

Мас-спектрометрія: 292

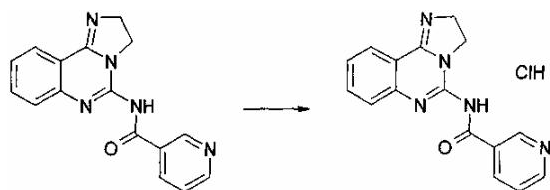
In vitro PI3K- β інгібуюча активність: B

In vitro PI3K- γ інгібуюча активність: A

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 4,00-4,11 (2H, m), 4,11-4,21 (2H, m), 7,29 (1H, ddd, $J=3,0, 5,3, 7,9\text{Гц}$), 7,52 (1H, dd, $J=4,9, 7,9\text{Гц}$), 7,57-7,66 (2H, m), 7,89 (1H, d, $J=7,9\text{Гц}$), 8,42-8,48 (1H, m), 8,73 (1H, dd, $J=1,9, 4,9\text{Гц}$), 9,32 (1H, d, $J=1,1\text{Гц}$), 12,36 (1H, s).

Приклад 2-2:

N-(2,3-Дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамідгідрохлорид



До суспензії N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинаміду (150мг, 0,515ммоль) у тетрагідрофурані (4мл) при 0°C додають 4н розчин хлористоводневої кислоти в 1,4-діоксані (2мл, 8ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год і концентрують при пониженому тиску. Отриманий залишок розтирають з діетиловим ефіром. Отриманий осад збирають фільтруванням, промивають етиловим ефіром і сушать при пониженому тиску й одержують N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамідгідрохлорид (192мг, кількісний вихід).

Температура плавлення: 289°C (з розкладанням)

Мас-спектрометрія: 292

In vitro PI3K- β інгібуюча активність: B

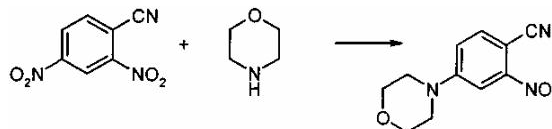
In vitro PI3K- γ інгібуюча активність: A

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 4,18-4,30 (2H, m), 4,54-4,65 (2H, m), 7,56-7,65 (1H, m), 7,88 (1H, dd, $J=4,9, 7,9\text{Гц}$), 7,97-8,10 (2H, m), 8,64 (1H, d,

$J=7,9\text{Гц}$), 8,80 (1H, d, $J=7,9\text{Гц}$), 8,95 (1H, dd, $J=1,5, 5,3\text{Гц}$), 9,43 (1H, d, $J=1,1\text{Гц}$), 12,7-13,3 (1H, br).

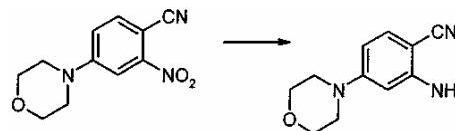
Приклад 2-3:

6-(Ацетамідо)-N-[8-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід
(1) 4-(Морфолін-4-іл)-2-нітробензонітрил



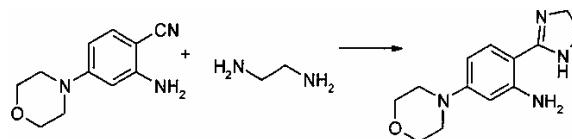
Суміш 2,4-динітробензонітрилу, 4,20г (21,75ммоль), і морфоліну, 5,7мл (66,0ммоль), у N,N-диметилформаміді, 20мл, перемішують при кімнатній температурі протягом 20год. Реакційну суміш виливають у воду. Осад збирають і промивають водою й одержують потрібну сполуку, 4,20г, у вигляді жовтогарячої твердої речовини. Вихід 74,5%.

(2) 2-Аміно-4-(морфолін-4-іл)бензонітрил



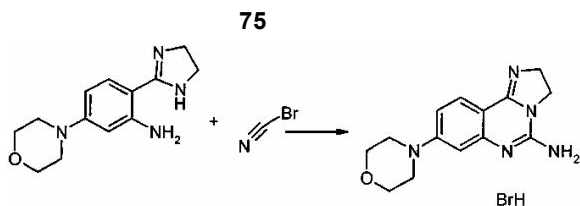
До суміші дигідрату хлориду олова(II), 12,8г (56,7ммоль), у концентрованій HCl , 40мл, що охолоджується в бані з льодом, додають 4-(морфолін-4-іл)-2-нітробензонітрил, 4,20г (16,09ммоль), і перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш виливають у розведений розчин NaOH і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і розсолем, сушать над MgSO_4 і розчинник випарюють. Неочищений продукт промивають діетиловим ефіром і одержують потрібну сполуку, 3,13г у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід 95,0%.

(3) [2-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)-5-(морфолін-4-іл)феніл]амін



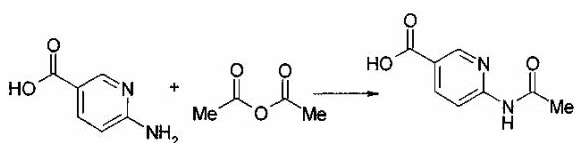
До розчину 2-аміно-4-(морфолін-4-іл)бензонітрилу, 3,65г (18,0ммоль), у етилендіаміні, 20мл, додають пентасульфід фосфору 4,00мг (0,018ммоль) і перемішують при 140°C протягом 16год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарюють. Залишок промивають водою і діетиловим ефіром і одержують потрібну сполуку, 3,70г у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід 83,5%.

(4) 8-(Морфолін-4-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-амінгідробромід



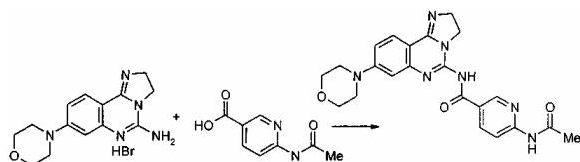
До суспензії [2-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-5-(морфолін-4-іл)феніл]аміну, 3,60г (14,6ммоль), у 2-пропанолі, 20мл, при 0°C порціями додають бромціан, 2,32г (21,9ммоль), і перемішують при 100°C протягом 2год. Після охолодження до кімнатної температури осад збирають і промивають діетиловим ефіром і одержують потрібну сполуку, 1,20г, у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 77,5%.

(5) 6-(Ацетамідо)нікотинова кислота



Суміш 6-амінонікотинової кислоти, 5,00г (36,5ммоль), і оцтового ангідриду, 3,80мл (40,2ммоль), у піридині, 30мл, перемішують при 140°C протягом 24год. До реакційної суміші додають етилацетат і розведеним розчином HCl підкисляють до pH=2. Органічний шар промивають водою і розсоллом, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок промивають діізопропіловим ефіром і одержують потрібну сполуку, 1,70г, у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід 26%.

(6) 6-(Ацетамідо)-N-[8-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід



До суміші 8-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-амінгідроброміду, 105,7мг (0,30ммоль), 6-(ацетамідо)нікотинової кислоти, 81,1мг (0,45ммоль), і N,N-діізопропілетиламіну, 0,26мл (1,50ммоль), у N,N-диметилформаміді, 2мл, додають RuBOP((1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(трипіролідін-1-іл)фосфонійгексафторфосфат), 234,2мг (0,45ммоль), і перемішують при 90°C протягом 16год. Після охолодження до кімнатної температури додають насичений розчин NaHCO₃. Осад збирають і промивають водою, метанолом і діетиловим ефіром та одержують потрібну сполуку, 41,1мг у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 31,6%.

Температура плавлення: 228°C

Мас-спектрометрія: 434

In vitro PI3K-β інгібуюча активність: C

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

H-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ: 3,22-3,30 (m 4H), 3,74 (s 3H), 3,86 (m 2H), 3,97 (m 2H), 6,77 (brs 1H),

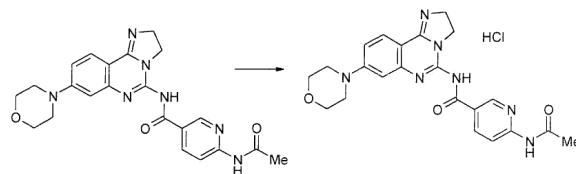
82205

76

7,60 (m 1H), 8,07 (m 1H), 8,32 (m 1H), 8,95 (brs 1H), 10,60 (s 1H).

Приклад 2-4:

6-(Ацетамідо)-N-[8-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл] нікотин аміду гідро хлорид



До суміші 6-(ацетамідо)-N-[8-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинаміду (Приклад 2-3), 20,0мг (0,046ммоль), у 1,4-діоксані, 1,5мл, додають 4н HCl у 1,4-діоксані, 0,5мл, і перемішують при кімнатній температурі протягом 40хв. Осад збирають і промивають діетиловим ефіром та одержують потрібну сполуку, 17,0мг, у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід 78%.

Температура плавлення: 237°C

Мас-спектрометрія: 434

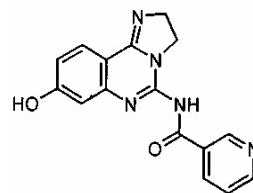
In vitro PI3K-β інгібуюча активність: B

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: A

H-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ: 3,41-3,76 (m 7H), 3,86 (m 2H), 4,10 (m 2H), 7,20 (m 1H), 7,39 (m 1H), 8,19 (m 1H), 8,45 (m 1H), 9,09 (br s 1H), 10,86 (s 1H).

Приклад 2-5:

N-(8-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід



Суспензію N-(8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинаміду (приклад 2-22), 3,50г (10,9ммоль), і сульфиду натрію, 4,25г (54,5ммоль), у 1-метил-2-піролідоні, 10мл, нагрівають при 160°C протягом 4год (PX-МС свідчить про повне витрачання вихідної речовини). Суміш охолоджують до кімнатної температури і леткі побічні продукти випарюють. Суміш піддають розподілу між хлороформом і 0,5н розчином NaOH. Водний шар нейтралізують та осад, що утворився, збирають та одержують потрібну сполуку, 2,34г, у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід 69,9%.

Температура плавлення: 289°C

Мас-спектрометрія: 308

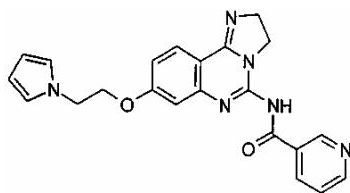
In vitro PI3K-β інгібуюча активність: C

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: B

H-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ: 4,01 (m 2H), 4,15 (m 2H), 6,75 (dd 1H J=8Гц, 2Гц), 6,91 (s 1H), 7,52 (dd 1H J=8Гц, 5Гц), 7,75 (d 1H J=8Гц), 8,44 (d 1H J=8Гц), 8,73 (dd 1H J=5Гц, 2Гц), 9,31 (s 1H), 10,61 (br s 1H), 12,24 (br s 1H).

Приклад 2-6:

N-{8-[2-(1-Піроліл)етокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід



Суспензію N-(8-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинаміду (приклад 2-1), 70,0мг (0,23ммоль), N-(2-брометил)піролу, 47,6мг (0,27ммоль), і карбонату калію, 126мг (0,91ммоль), у N,N-диметилформаміді, 5мл, протягом 3год нагрівають у запаяній трубці при 120°C. Реакційну суміш концентрують і піддають розподілу між дихлорметаном і водою. Органічний шар промивають 0,1н розчином NaOH і розсоллом, сушать над Na₂SO₄ і розчинник випарюють та одержують потрібну сполуку, 49,0мг, у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід 54%.

Температура плавлення: 209°C

Мас-спектрометрія: 401

In vitro PI3K-β інгібуюча активність: B

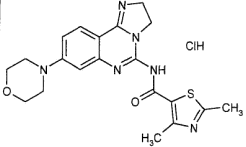
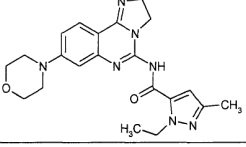
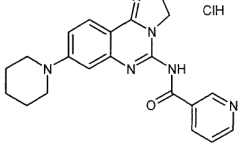
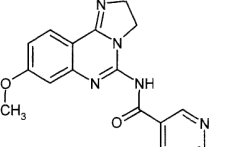
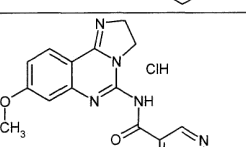
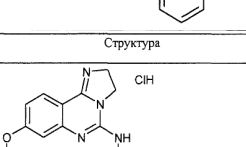
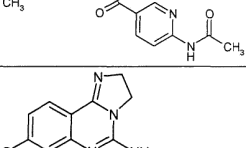
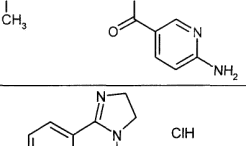
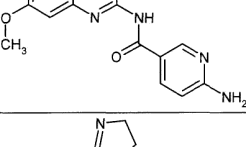
In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: B

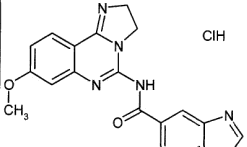
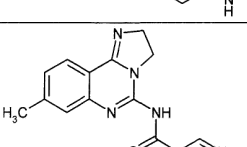
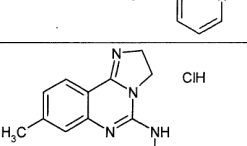
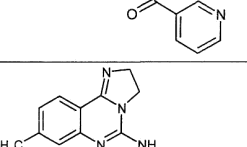
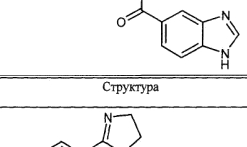
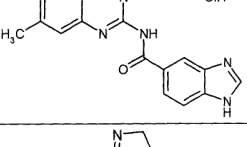
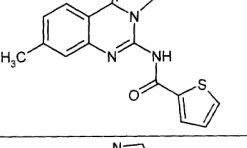
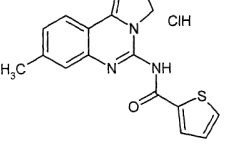
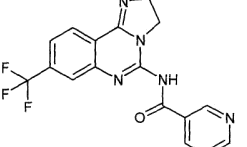
¹H-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ: 4,00 (m 2H), 4,12 (m 2H), 4,30 (s 4H), 6,00 (m 2H), 6,84 (m 2H), 6,85 (dd 1H J=6Гц, 2Гц), 7,27 (d 1H J=2Гц), 7,52 (dd 1H J=6Гц), 7,76 (d 1H J=8Гц), 8,44 (dd 1H J=8Гц, 2Гц), 8,72 (dd 1H J=5Гц, 2Гц), 9,31 (s 1H), 12,32 (s 1H).

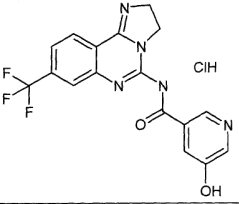
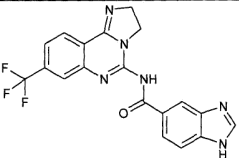
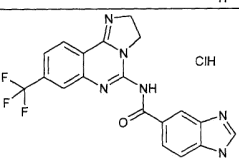
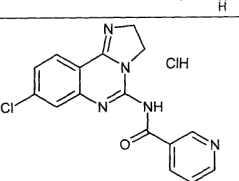
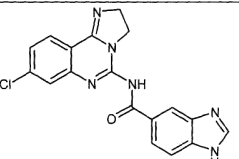
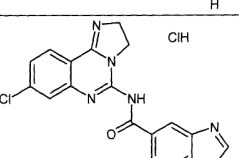
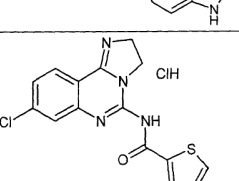
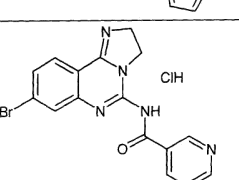
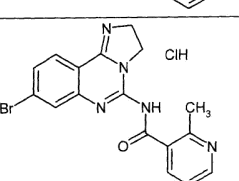
За методикою, аналогічною наведеній у поданих вище Прикладах від 2-1 до 2-6, синтезовані сполуки Прикладів від 2-7 до 2-368.

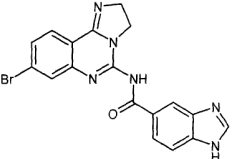
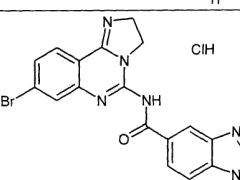
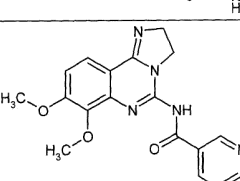
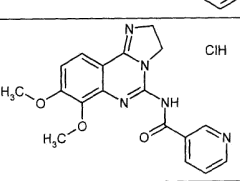
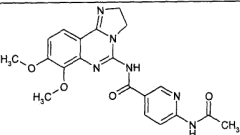
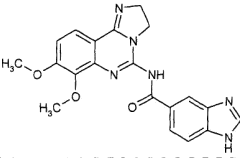
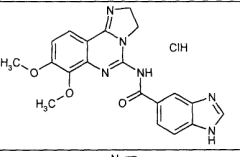
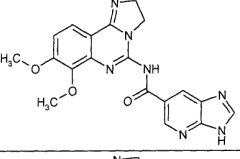
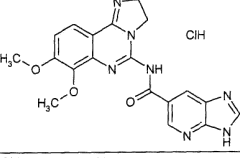
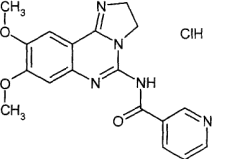
Таблиця 2

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro PI3K-гамма
2-7		376,42	377	243	B
2-8		412,88	377	283	A
2-9		468,95	433	249	B
2-10		415,46	416	250 (з розкладанням)	B
2-11		451,92	416	294 (з розкладанням)	A
2-12		390,45	391	199 (з розкладанням)	B
2-13		390,45	391	209	A
2-14		426,91	391	267 (з розкладанням)	(з A)
2-15		432,49	433	227	B
2-16		410,50	411	233 (з розкладанням)	B

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гана
2-17		446,96	411	255 (з розкладанням)	A
2-18		407,48	408	232	B
2-19		410,91	376	>300	B
2-20		321,34	322	281 (з розкладанням)	B
2-21		357,80	322	292 (з розкладанням)	B
2-22		414,85	379	198-205 (з розкладанням)	B
2-23		336,36	337	279-282	A
2-24		372,82	337	273 (з розкладанням)	(з A)
2-25		360,38	361	186	A

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гана
2-26		396,84	361	233	A
2-27		305,34	306	207	A
2-28		341,80	306	315	A
2-29		344,38	345	190	A
2-30		380,84	345	295	B
2-31		310,38	311	182	B
2-32		346,84	311	276	B
2-33		359,31	360	229	B
2-34		395,77	360	275	A

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гема
2-35		411,77	375	237 (з розкладанням)	A
2-36		398,35	399	>300	B
2-37		434,81	399	288	A
2-38		362,22	327	308	B
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гема
2-39		364,80	366	288	A
2-40		401,26	366	270	A
2-41		367,26	332	328	B
2-42		406,67	372, 370	243	A
2-43		420,70	386, 384	252 (з розкладанням)	B

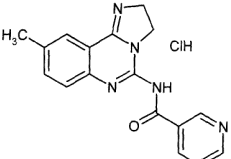
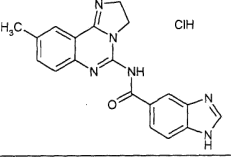
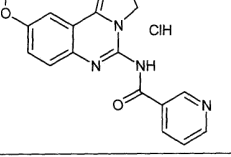
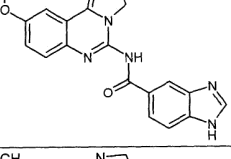
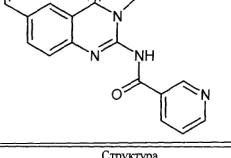
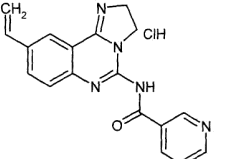
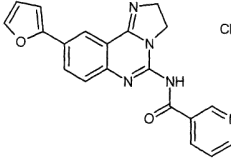
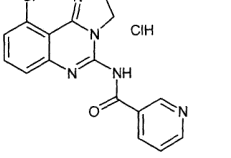
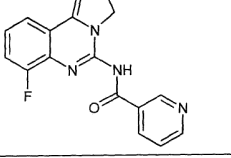
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гема
2-44		409,25	411, 409	262	B
2-45		445,71	411, 409	278	A
2-46		351,37	352	259-260	A
2-47		387,83	352	257-257	A
2-48		408,42	409	306-307	A
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гема
2-49		390,40	391	289 (з розкладанням)	A
2-50		426,87	391	278 (з розкладанням)	A
2-51		391,39	392	233 (з розкладанням)	A
2-52		427,85	392	210 (з розкладанням)	A
2-53		387,83	352	246	B

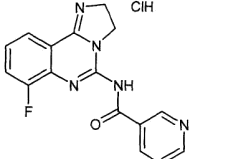
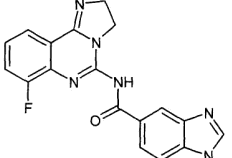
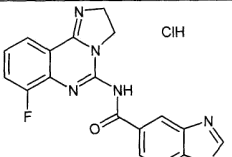
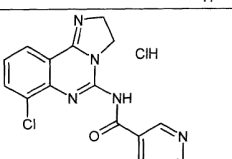
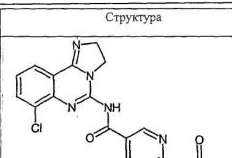
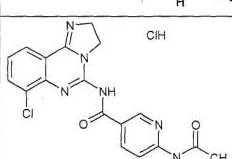
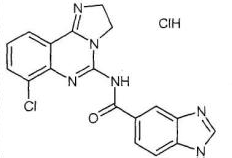
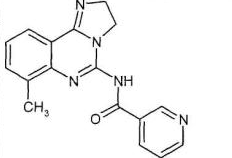
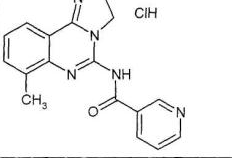
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-54		367,37	367	287 (з розкладанням)	A
2-55		403,83	367	260 (з розкладанням)	(з A
2-56		402,84	367	256	B
2-57		408,42	409	224	B
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-58		444,88	409	279	B
2-59		401,86	366	257 (з розкладанням)	B
2-60		390,40	391	246	A
2-61		426,87	391	276	A

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-62		356,41	357	248	B
2-63		376,81	340	270 (з розкладанням)	B
2-64		368,40	368	236-237	B
2-65		400,24	402, 400	264	A
2-66		436,70	402, 400	298	A
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-67		436,70	402, 400	289 (з розкладанням)	(з B
2-68		351,37	352	228 (з розкладанням)	A
2-69		387,83	352	275 (з розкладанням)	B
2-70		408,42	408	286 (з розкладанням)	B
2-71		444,88	408	270 (з розкладанням)	B

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-72		390,40	391	210 (з розкладанням)	A
2-73		426,87	391	289 (з розкладанням)	A
2-74		420,70	386, 384	220	A
2-75		423,28	425, 423	>290	B
2-76		401,86	366	235 (з розкладанням)	B
2-77		379,42	379	210 (з розкладанням)	A
2-78		415,88	379	230 (з розкладанням)	A
2-79		422,45	422	> 310	B
2-80		458,91	422	305 (з розкладанням)	A
2-81		404,43	405	202	B

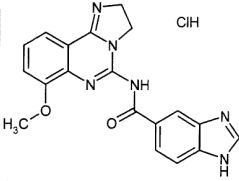
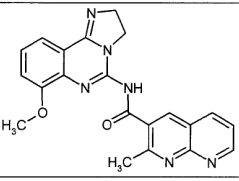
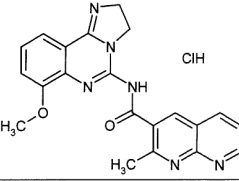
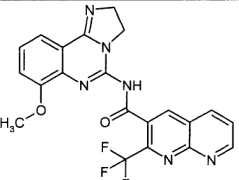
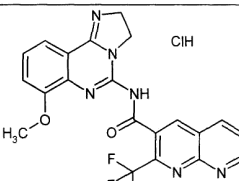
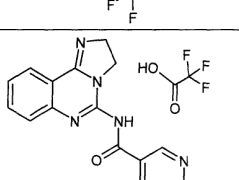
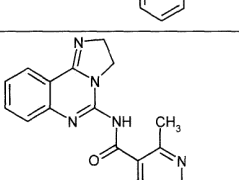
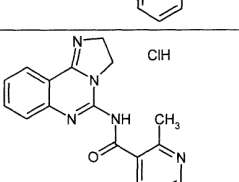
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-82		440,89	405	280 (з розкладанням)	B
2-83		384,80	349	>300	B
2-84		325,76	326	210	B
2-85		362,22	327	309	B
2-86		401,26	366	305 (з розкладанням)	B
2-87		370,21	372	228	B
2-88		406,67	372, 370	316	B
2-89		445,71	411, 409	288	B
2-90		305,34	306	210	A

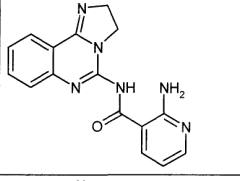
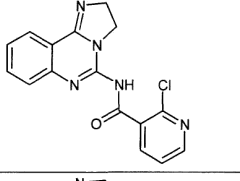
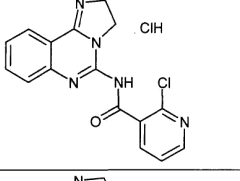
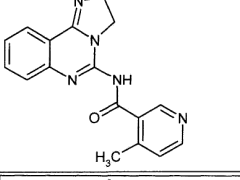
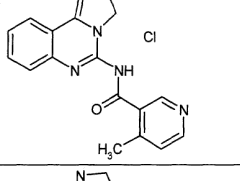
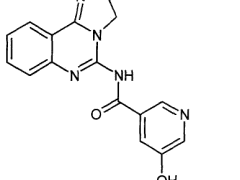
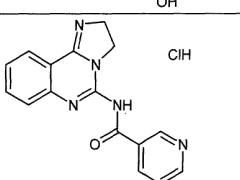
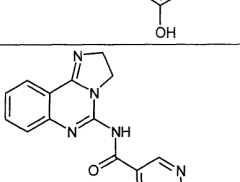
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-91		341,80	306	>290	B
2-92		380,84	345	>290	A
2-93		357,80	322	>300	B
2-94		396,84	361	288	A
2-95		317,35	318	196-198	B
2-96		353,81	318	275-277	B
2-97		393,84	358	298-299	B
2-98		362,22	327	249	B
2-99		309,31	310	243	B

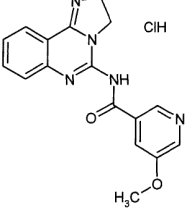
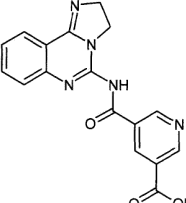
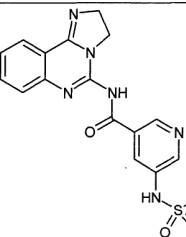
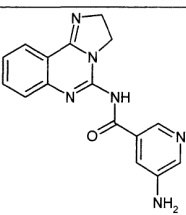
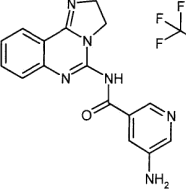
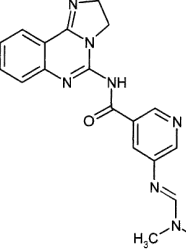
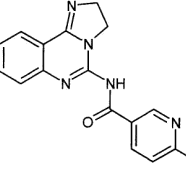
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-100		345,77	310	288	A
2-101		348,34	349	>300	A
2-102		384,80	349	>300	A
2-103		362,22	326	>280	B
2-104		382,81	383	> 280	B
2-105		419,27	383	> 280	A
2-106		401,26	365	> 280	B
2-107		305,34	306	244	B
2-108		341,80	306	>290	B

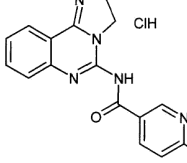
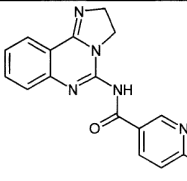
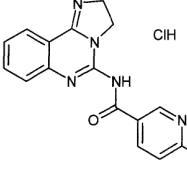
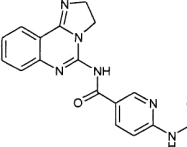
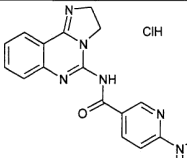
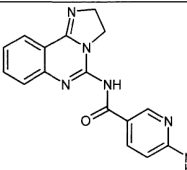
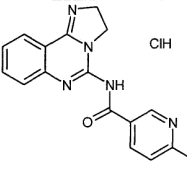
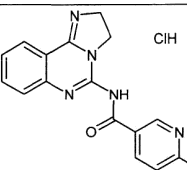
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гэма
2-109		344,38	345	>290	A
2-110		380,84	345	>290	A
2-111		395,77	360	263	A
2-112		398,35	399	286	A
2-113		434,81	399	270	A
2-114		321,34	322	110	A
2-115		357,80	322	237 (з розкладанням)	A
2-116		335,37	335	204-205	B

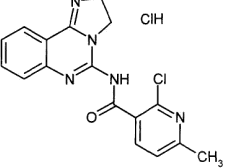
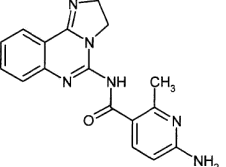
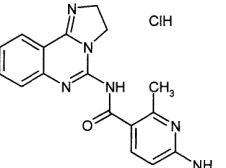
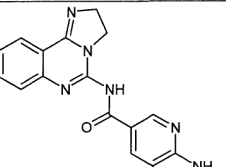
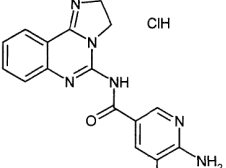
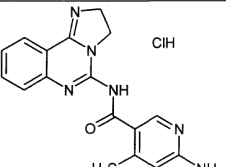
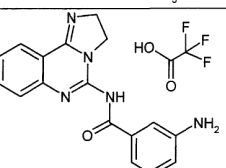
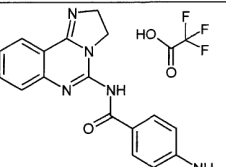
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гэма
2-117		371,83	335	251(dec.)	A
2-118		355,79	355	185(dec.)	A
2-119		392,25	355	266(dec.)	A
2-120		371,83	335	220(dec.)	A
2-121		389,34	389	144-145	B
2-122		373,80	338	285 (з розкладанням)	A
2-123		372,82	337	296	A
2-124		360,38	361	287	A

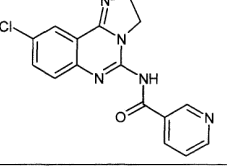
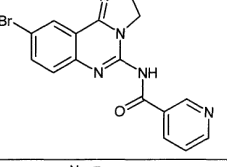
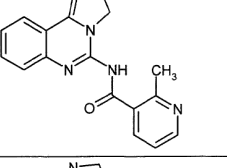
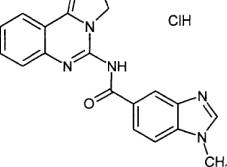
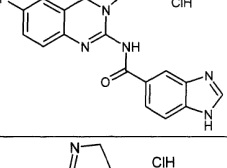
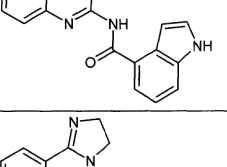
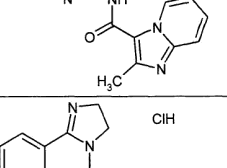
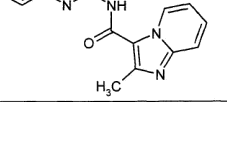
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-125		396,84	361	238	A
2-126		386,42	386	183-184	A
2-127		422,88	386	225 (з розкладаням)	A
2-128		440,39	440	214 (з розкладаням)	A
2-129		476,85	440	226 (з розкладаням)	A
2-130		405,34	292	237-239	A
2-131		305,34	306	193 - 194	B
2-132		341,80	306	277 (з розкладаням)	B

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-133		306,33	306	215 (з розкладаням)	B
2-134		325,76	326	198 - 199	A
2-135		362,22	326	340 (з розкладаням)	B
2-136		305,34	305	194-195	B
2-137		341,80	305	291 (з розкладаням)	B
2-138		307,31	307	273 (з розкладаням)	A
2-139		343,78	307	296-297	A
2-140		321,34	321	219 (з розкладаням)	B

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-141		357,80	321	272 (з розкладанням)	B
2-142		335,32	336	358-359	B
2-143		384,42	385	265-269	A
2-144		306,33	307	263-266	A
2-145		420,35	307	229 (з розкладанням)	B
2-146		361,41	362	219 (з розкладанням)	B
2-147		305,34	306	195 - 196	A

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-148		341,80	306	310 (з розкладанням)	A
2-149		306,33	307	> 300	A
2-150		342,79	307	290 (з розкладанням)	A
2-151		348,37	349	320 (з розкладанням)	A
2-152		384,83	349	312 (з розкладанням)	A
2-153		320,36	320	196-197	B
2-154		356,82	320	300 (з розкладанням)	B
2-155		362,22	326	324 (з розкладанням)	B

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-156		376,25	340	287 (з розкладанням)	В
2-157		320,36	321	146-148	В
2-158		356,82	321	289 (з розкладанням)	В
2-159		320,36	320	246-247	В
2-160		356,82	320	311 (з розкладанням)	В
2-161		370,84	334	298 (з розкладанням)	В
2-162		419,37	306	191 (з розкладанням)	В
2-163		419,37	306	232 (з розкладанням)	(з) В

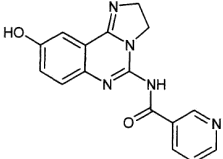
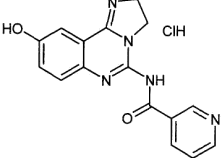
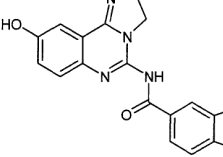
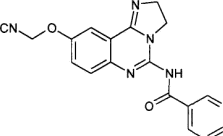
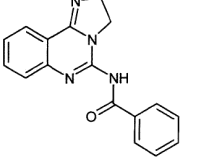
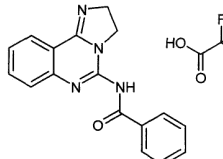
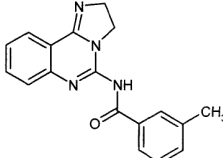
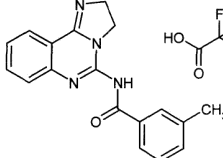
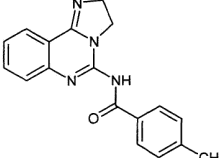
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-164		461,40	348	247 (з розкладанням)	(з) А
2-165		328,76	292	291 (з розкладанням)	В
2-166		444,38	331	221 (з розкладанням)	А
2-167		380,84	345	333 (з розкладанням)	В
2-168		329,36	330	160 (з розкладанням)	В
2-169		365,83	330	295 (з розкладанням)	В
2-170		344,38	345	277-279	В
2-171		380,84	345	328 (з розкладанням)	В

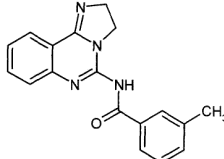
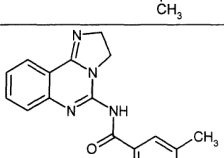
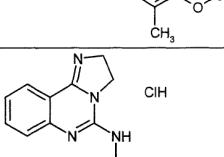
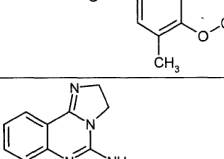
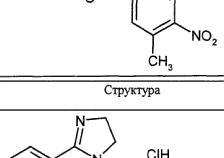
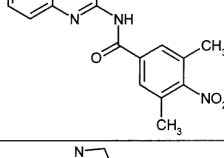
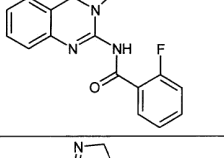
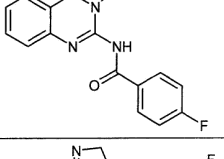
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-172		331,34	332	>300	A
2-173		367,80	332	287 (з розкладанням)	(з A
2-174		356,39	356	296 (з розкладанням)	B
2-175		392,85	356	270 (з розкладанням)	B
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-176		446,82	410	248-249	B
2-177		342,36	342	275 (з розкладанням)	B
2-178		296,35	297	187 - 188	B
2-179		332,81	297	310 (з розкладанням)	A

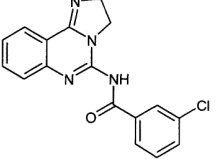
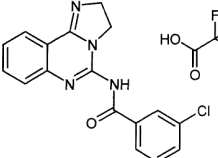
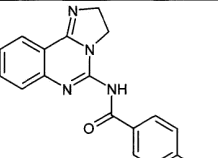
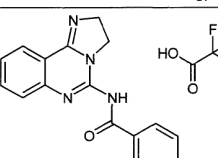
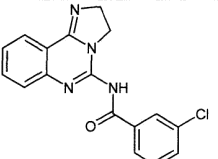
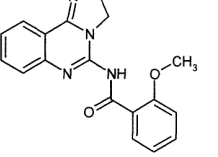
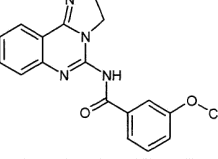
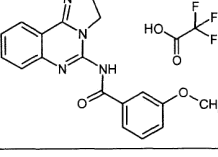
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-180		330,80	330	198-199	B
2-181		367,26	330	298 (з розкладанням)	B
2-182		346,84	310	> 250	B
2-183		296,35	297	167 (з розкладанням)	B
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-184		332,81	297	297 (з розкладанням)	B
2-185		280,29	280	217-218	B
2-186		331,76	295	285 (з розкладанням)	B
2-187		345,79	309	280-281	B
2-188		333,80	298	306 (з розкладанням)	B

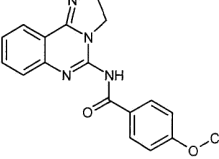
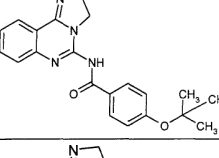
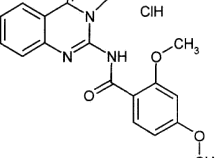
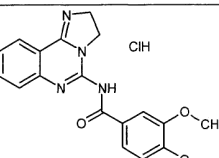
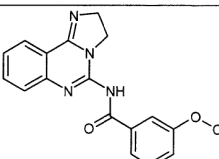
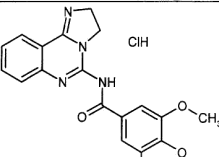
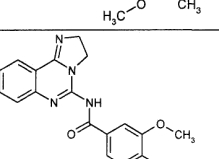
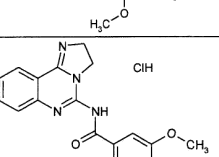
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гама
2-189		325,39	326	243 (з розкладанням)	В
2-190		361,86	326	289 - 290	А
2-191		322,37	322	207-208	В
2-192		358,83	322	271-272	В
2-193		280,29	281	265 (з розкладанням)	В
2-194		316,75	281	309 - 310	В
2-195		343,78	308	270-274 (з розкладанням)	В
2-196		436,90	401	239	В
2-197		351,37	352	210-215 (з розкладанням)	В

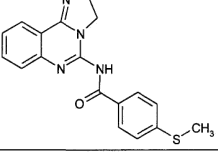
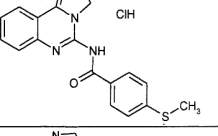
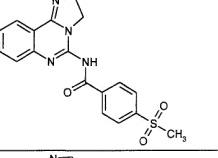
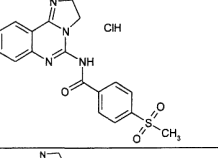
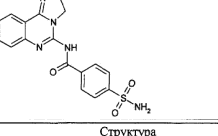
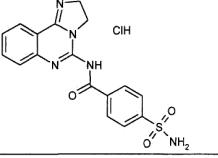
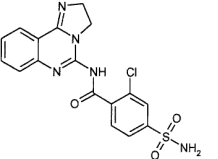
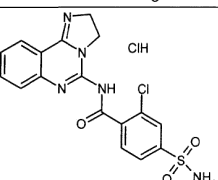
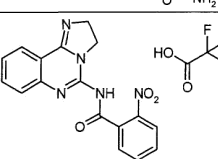
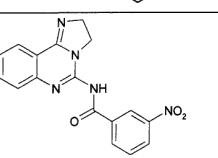
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гама
2-198		387,83	352	249 (з розкладанням)	В
2-199		365,39	366	127	А
2-200		401,86	366	243 (з розкладанням)	В
2-201		395,42	396	181	В
2-202		431,88	396	229 (з розкладанням)	В
2-203		401,81	366	231 (з розкладанням)	В
2-204		406,40	407	265-269 (з розкладанням)	В
2-205		456,94	421	243-247 (з розкладанням)	В
2-206		364,37	365	296	В
2-207		434,46	435	232-236 (з розкладанням)	В
2-208		470,92	435	227	В
2-209		530,98	495	247	А

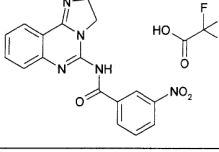
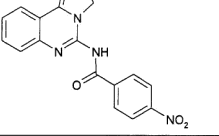
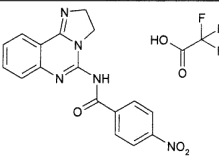
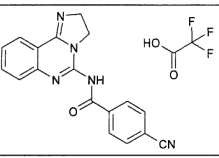
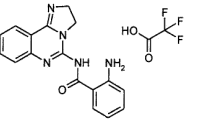
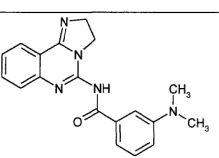
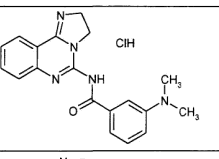
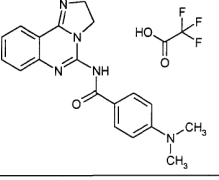
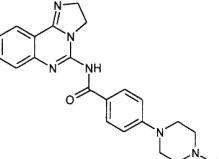
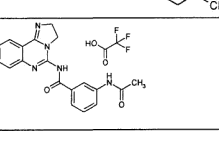
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гэма
2-210		307,31	308	>300	B
2-211		343,78	308	>300	A
2-212		346,35	347	296 (з розкладанням)	B
2-213		346,35	347	209	B
2-214		290,33	291	201-203 (з розкладанням)	C
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гэма
2-215		404,35	291	238-242	B
2-216		304,35	305	201-203	D
2-217		418,38	305	239-241	B
2-218		304,35	305	185-186	D

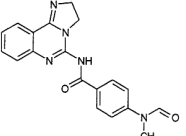
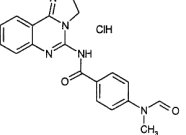
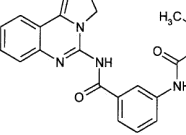
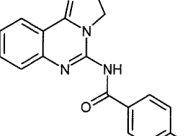
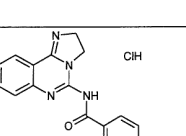
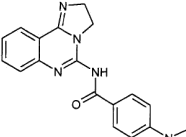
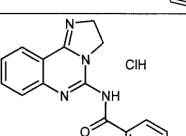
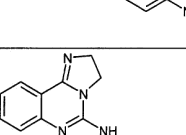
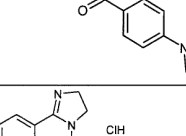
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гэма
2-219		318,38	319	246-248	D
2-220		348,41	349	216-218	D
2-221		384,87	349	288 (з розкладанням)	D
2-222		363,38	364	277 (з розкладанням)	D
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гэма
2-223		399,84	364	313 (з розкладанням)	D
2-224		308,32	309	202-204	C
2-225		308,32	309	210-212	D
2-226		438,80	325	221-224	D

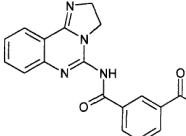
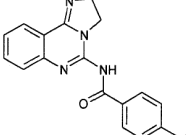
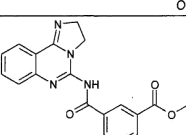
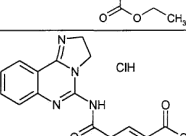
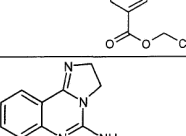
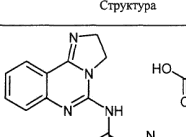
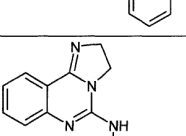
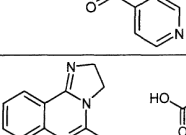
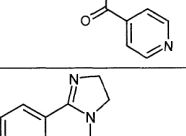
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-227		324,77	325	196-197	D
2-228		438,80	325	233-235	C
2-229		324,77	325	226-228	D
2-230		438,80	325	243-245	D
2-231		359,22	358	268-269	D
2-232		320,35	321	185-187	D
2-233		320,35	321	202-204	D
2-234		434,38	321	209-211	C

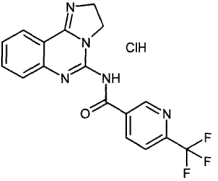
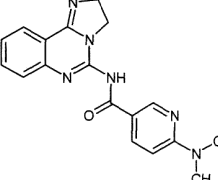
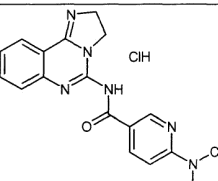
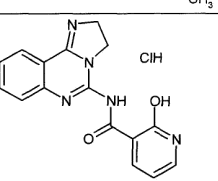
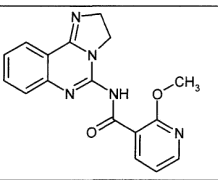
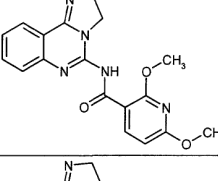
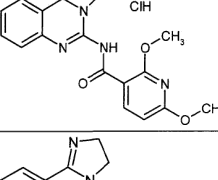
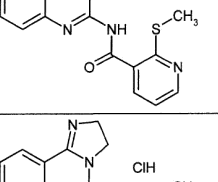
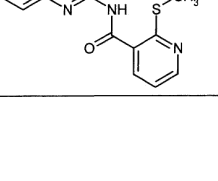
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-235		320,35	321	300 (з розкладанням)	D
2-236		362,44	363	>410	D
2-237		386,84	351	259 (з розкладанням)	D
2-238		386,84	351	274 (з розкладанням)	B
2-239		350,38	351	330 (з розкладанням)	D
2-240		416,87	381	291 (з розкладанням)	D
2-241		364,41	365	248 (з розкладанням)	D
2-242		400,87	365	321 (з розкладанням)	(з)D

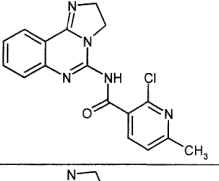
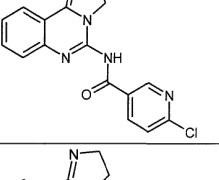
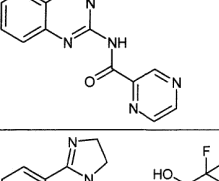
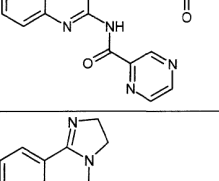
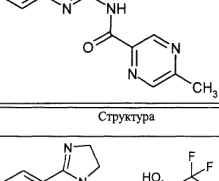
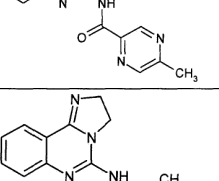
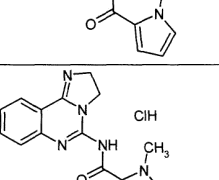
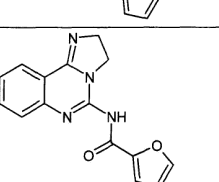
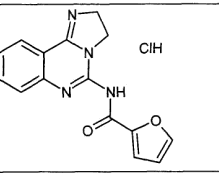

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-243		336,42	337	169-170	D
2-244		372,88	337	292 (з розкладанням)	D
2-245		368,42	369	278 (з розкладанням)	D
2-246		404,88	369	320 (з розкладанням)	D
2-247		369,40	370	278 (з розкладанням)	C
2-248		405,87	370	308 (з розкладанням)	C
2-249		403,85	403	240 (з розкладанням)	D
2-250		440,31	403	300 (з розкладанням)	D
2-251		449,35	336	198-200	D
2-252		335,32	334	265-267	D

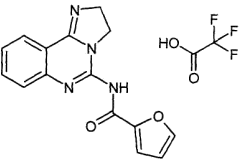
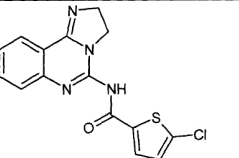
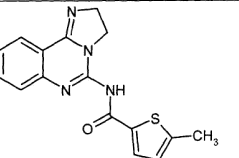
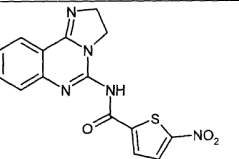
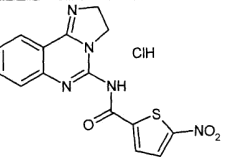
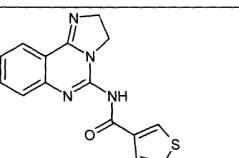
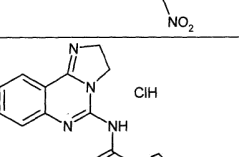
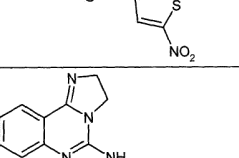
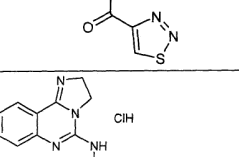
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-253		449,35	336	238-239	D
2-254		335,32	334	279-281	D
2-255		449,35	336	265 (з розкладанням)	D
2-256		429,36	316	248-250	D
2-257		419,37	306	175 (з розкладанням)	D
2-258		333,40	334	188-190	D
2-259		369,86	334	266 (з розкладанням)	D
2-260		447,42	334	240 (з розкладанням)	D
2-261		388,48	389	218-222	D
2-262		461,40	348	253 (з розкладанням)	D

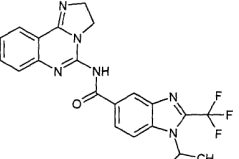
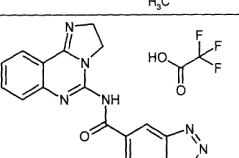
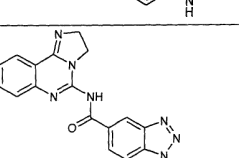
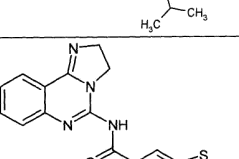
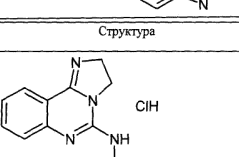
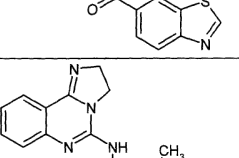
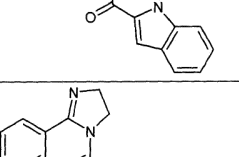
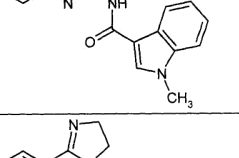
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-263		347,38	348	208-210	D
2-264		383,84	348	304 (з розкладанням)	D
2-265		405,46	406	280 (з розкладанням)	D
2-266		355,40	356	218-220	D
2-267		391,86	356	309 (з розкладанням)	D
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-268		356,39	357	267 (з розкладанням)	D
2-269		392,85	357	324 (з розкладанням)	D
2-270		356,39	357	209-211	D
2-271		392,85	357	319 (з розкладанням)	D

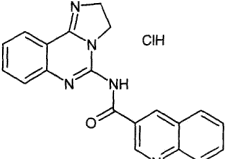
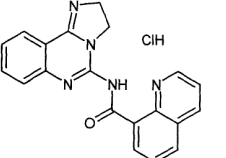
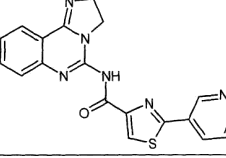
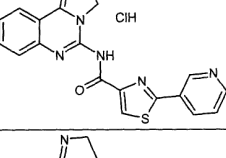
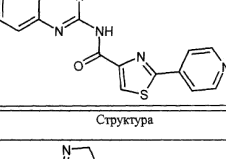
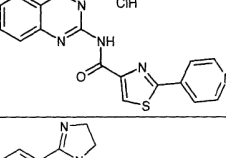
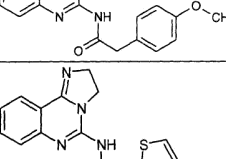
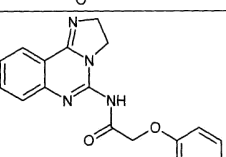
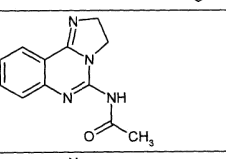
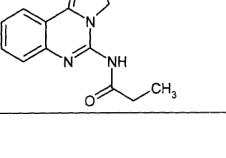

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-272		348,36	349	224-226	D
2-273		348,36	349	253-255	D
2-274		434,46	435	289 (з розкладанням)	D
2-275		470,92	435	282	D
2-276		291,31	292	204 - 205	C
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-277		405,34	292	206 (з розкладанням)	C
2-278		291,31	292	224 - 225	C
2-279		405,34	292	2310 (з розкладанням)	C
2-280		359,31	360	219 - 220	D

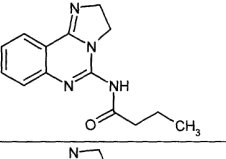
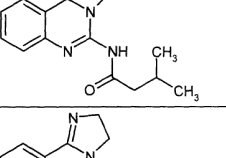
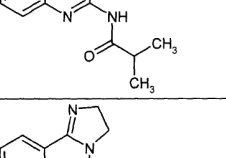
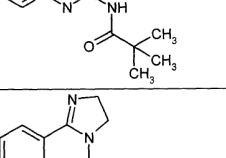
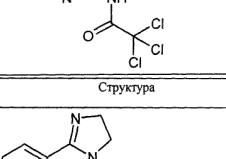
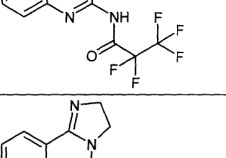
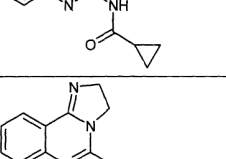
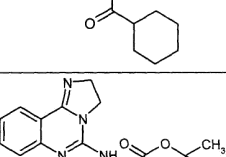
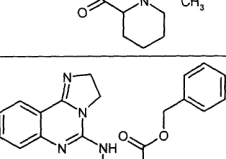
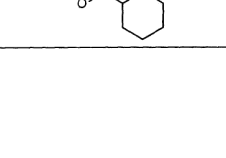
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-281		395,77	360	> 250	C
2-282		334,38	335	249 (з розкладанням)	D
2-283		370,84	335	311 (з розкладанням)	C
2-284		343,78	308	346 (з розкладанням)	D
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-285		321,34	322	198 - 199	C
2-286		351,37	352	244 - 245	D
2-287		387,83	352	210 (з розкладанням)	C
2-288		337,41	338	233 - 234	D
2-289		373,87	338	298 - 299	C

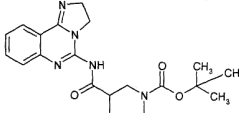
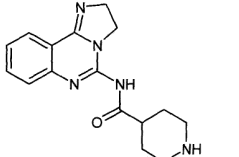
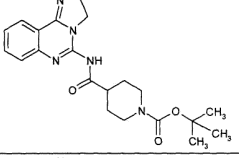
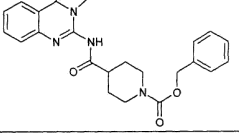
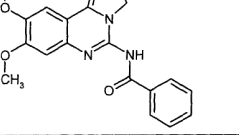
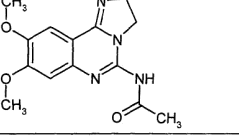
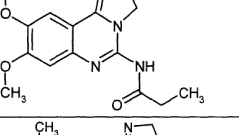
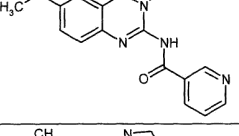
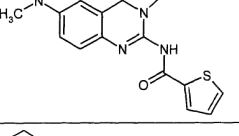
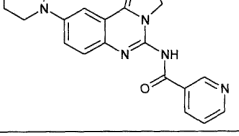
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-290		339,79	340	213 - 214	B
2-291		325,76	326	246 - 247	B
2-292		292,30	293	267 - 268	C
2-293		406,33	293	234 (з розкладанням)	C
2-294		306,33	307	257 (з розкладанням)	C
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-295		420,35	307	231 (з розкладанням)	C
2-296		293,33	294	128 - 129	C
2-297		329,79	294	264 (з розкладанням)	C
2-298		280,29	281	350 (з розкладанням)	C
2-299		316,75	281	311 (з розкладанням)	C

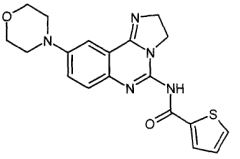
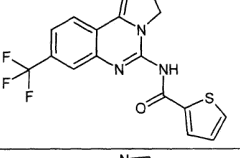
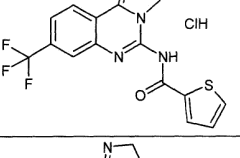
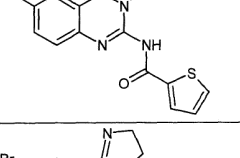
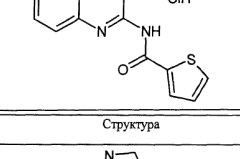
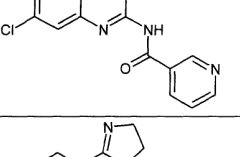
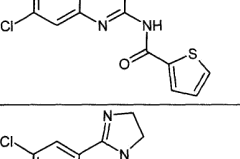
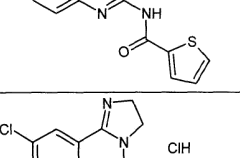
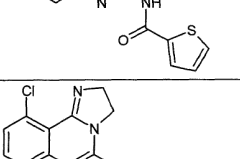
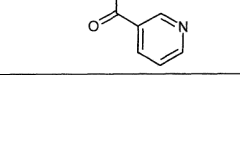
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-300		394,31	281	230-232	B
2-301		330,80	331	198 (з розкладанням)	D
2-302		310,38	311	192 - 193	C
2-303		341,35	342	286 - 287	D
2-304		377,81	342	300 (з розкладанням)	D
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-305		341,35	342	269 - 270	D
2-306		377,81	342	296 (з розкладанням)	D
2-307		298,33	299	219 (з розкладанням)	C
2-308		380,84	345	344 (з розкладанням)	B

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-309		440,43	441	250-253	D
2-310		445,36	332	252 (з розкладанням)	B
2-311		373,42	374	202-203	D
2-312		347,40	348	303-305	D
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-313		383,86	348	314 (з розкладанням)	C
2-314		343,39	344	259 - 260	D
2-315		343,39	344	288 - 289	D
2-316		341,38	342	263 - 264	D

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-317		377,84	342	319 (з разложением)	B
2-318		377,84	342	316 (з разложением)	D
2-319		374,43	375	260 - 261	D
2-320		410,89	375	310 (з разложением)	D
2-321		374,43	375	281 (з разложением)	D
2-322		410,89	375	335 (з разложением)	D
2-323		334,38	335	167 - 168	D
2-324		310,38	311	122 - 123	D
2-325		320,35	321	149 - 150	D
2-326		228,26	229	189	D
2-327		242,28	243	аморфный	D

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-328		256,31	257	121-122	D
2-329		270,34	271	154 (з разложением)	D
2-330		256,31	257	104-105	D
2-331		270,34	271	135-136	D
2-332		331,59	331	194 (з разложением)	C
2-333		332,23	333	210-211	D
2-334		254,29	255	164 - 165	D
2-335		296,38	297	170-172	D
2-336		397,48	398	аморфный	D
2-337		431,50	432	119 - 120	D

Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-338		397,48	398	147 - 148	D
2-339		297,36	298	179 - 180	D
2-340		397,48	398	аморфный	D
2-341		431,50	432	111 - 112	D
2-342		350,38	351	аморфный	C
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-343		288,31	289	240-241	D
2-344		302,34	303	224-225	D
2-345		334,38	335	269	C
2-346		339,42	340	272	D
2-347		376,42	377	244	D

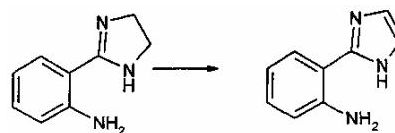
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-348		381,46	382	124	D
2-349		364,35	365	226	B
2-350		400,81	365	292	C
2-351		375,25	376	232	D
2-352		411,71	376	275	C
Приклад №	Структура	Молекулярная масса	Масса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гамма
2-353		325,76	326	254	B
2-354		330,80	331	228	C
2-355		330,80	331	174	C
2-356		367,26	331	276	B
2-357		325,76	326	243	C

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-358		330,80	331	233	D
2-359		367,26	331	227	C
2-360		309,31	310	242	C
2-361		314,34	214	315	C
2-362		450,34	336	224	C

Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-363		341,80	306	204 (з розкладанням)	D
2-364		383,88	348	230-240	D
2-365		370,80	335	274 (з розкладанням)	D
2-366		341,80	306	270 (з розкладанням)	D

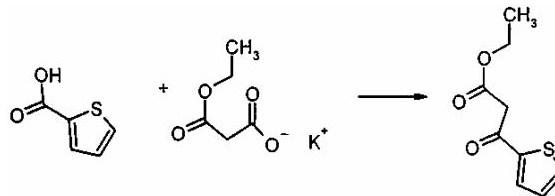
Приклад №	Структура	Молекулярна маса	Маса	Т. пл. / °C	in vitro P13K-гата
2-367		428,88	398	273-274	A
2-368		403,83	368	240 (з розкладанням)	A

Приклад 3-1:
(Z)-2-Імідазо[1,2-с]іназолін-5-іл-1-(2-тієніл)етенол
(1) 2-(1H-імідазол-2-іл)анілін



Суміш 2-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)анілісгідроброміду (50,0мг, 0,207ммоль) і діоксиду марганцю (170мг, 1,96ммоль) у N,N'-диметилпропіленсечовині (2,0мл) нагрівають при 150°C (температура бані). Через 1год реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у розчин гідроксиамінгідрохлориду (0,5г) у воді (50мл) і отриману суміш екстрагують етилацетатом. Відділений органічний шар промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують при пониженому тиску. Неочищений залишок розтирають з ізопропіловим ефіром і осад вилучають фільтруванням. Фільтрат концентрують при пониженому тиску і залишок очищують за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (сілікагель, етилацетат у якості елюенту) і одержують 2-(1H-імідазол-2-іл)анілін (20мг, вихід 61%).

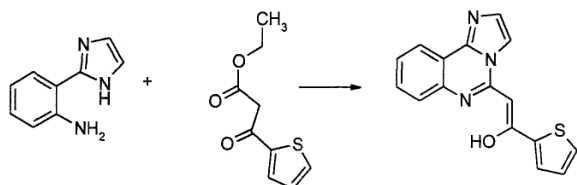
(2) Етил-3-оксо-3-(2-тієніл)пропаноат



До суспензії 2-тіофенкарбонової кислоти (6,48г, 50,57ммоль) в тетрагідрофурани (100мл) при 5°C порціями додають 1,1'-карбонілдіімідазол (8,61г, 53,09ммоль). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом 1год. Реакційну суміш додають у суспендовану суміш хлориду магнію (4,86г, 51,07ммоль) і 3-етокси-3-оксопропаноату калію (12,91г, 75,85ммоль) в тетрагідрофурани (50мл). Після перемішування при 50°C протягом

2 год і при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш виливають в воду і потім екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при пониженому тиску. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан, 15/85) і одержують етил-3-оксо-3-(2-тієніл)пропаноат (7,83г, вихід 78 %) у вигляді жовтого масла.

(3) (Z)-2-Імідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл-1-(2-тієніл)етанол



Суміш 2-(1H-імідазол-2-іл)аніліну (60,0мг, 0,38ммоль), етил-3-оксо-3-(2-тієніл)пропаноату (74,7мг, 0,38ммоль) і моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (36,1мг, 0,19ммоль) в толуолі (30мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у насичений водний розчин NaHCO_3 і отриману суміш екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при пониженому тиску. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан, 2/3-1/1) і одержують (Z)-2-імідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл-1-(2-тієніл)етанол (37,0мг, вихід 33%) у вигляді жовтого порошку.

Температура плавлення: 128°C

Мас-спектрометрія: 294

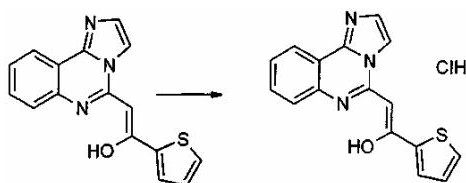
In vitro PI3K- β інгібуюча активність:

In vitro PI3K- γ інгібуюча активність: D

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,11 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J=3,8, 4,9$ Гц), 7,34-7,41 (2H, m), 7,53-7,60 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J=1,7$ Гц), 7,73 (1H, dd, $J=1,1, 3,8$ Гц), 8,34 (1H, dd, $J=0,9, 7,8$ Гц), 14,70 (1H, bs).

Приклад 3-2

(Z)-2-Імідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл-1-(2-тієніл)етанолгідрохлорид



До розчину (Z)-2-імідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл-1-(2-тієніл)етанолу (0,06г, 0,07ммоль) в хлороформі (1,0мл) додають 4н розчин HCl в 1,4-діоксані (0,5мл). Суміш розбавляють етиловим ефіром і отриманим осад збирають фільтруванням, промивають етиловим ефіром і сушать при пониженому тиску та одержують (Z)-2-імідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл-1-(2-тієніл)етанолгідрохлорид (0,07г, кількісний вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Температура плавлення: 263°C (з розкладанням)

Мас-спектрометрія: 294

In vitro PI3K- β інгібуюча активність:

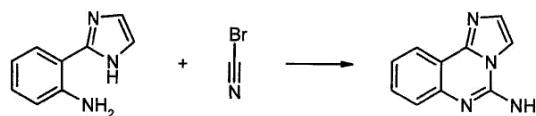
In vitro PI3K- γ інгібуюча активність: D

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 6,79 (1H, s), 7,28 (1H, dd, $J=3,8, 4,9$ Гц), 7,45 (1H, t, $J=7,0$ Гц), 7,66-7,77 (2H, m), 7,82 (1H, d, 1,7), 7,91 (1H, dd, $J=1,1, 5,0$ Гц), 8,17 (1H, dd, $J=1,1, 3,8$ Гц), 8,30 (1H, dd, $J=1,0, 8,0$ Гц), 8,62 (1H, d, $J=1,7$ Гц), 14,36 (1H, br).

Приклад 4-1:

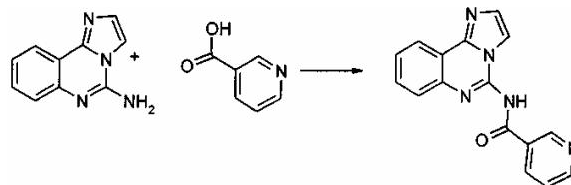
N-Імідазо[1,2-с]хіназолін-5-ілнікотинамід

(1) Імідазо[1,2-с]хіназолін-5-амін



До розчину 2-(1H-імідазол-2-іл)аніліну (0,06г, 0,38ммоль) в метанолі (3мл) додають бромціан (0,05г, 0,45ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають в воду та отриманий осад збирають фільтруванням, промивають ацетоном і сушать при пониженому тиску і одержують імідазо[1,2-с]хіназолін-5-амінгідробромід (0,06г, вихід 61%) у вигляді білої твердої речовини.

(2) N-Імідазо[1,2-с]хіназолін-5-ілнікотинамід



До суміші імідазо[1,2-с]хіназолін-5-амінгідроброміду (93мг, 0,35ммоль) та нікотинової кислоти (124мг, 1,01ммоль) і DMF (2,5мл) при кімнатній температурі додають бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідинофосфонійгексафторфосфат (525мг, 1,01ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (0,264мл, 1,51ммоль) і суміш перемішують при 80°C протягом 6год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у насичений водний розчин NaHCO_3 . Отриманий осад збирають фільтруванням, промивають ацетоном і сушать при пониженому тиску та одержують N-імідазо[1,2-с]хіназолін-5-ілнікотинамід (40мг, вихід 39%) у вигляді білої твердої речовини.

Температура плавлення: 223-224°C (з розкладанням)

Мас-спектрометрія: 290

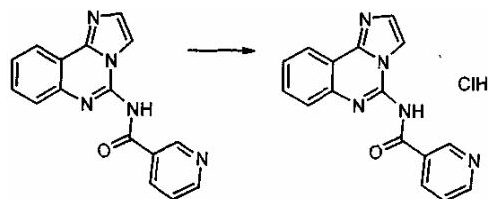
In vitro PI3K- β інгібуюча активність:

In vitro PI3K- γ інгібуюча активність: C

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 7,53-7,62 (3 H, m), 7,70 (1H, t, $J=7,34$ Гц), 8,00 (1H, d, $J=8,10$ Гц), 8,30 (1H, d, $J=7,91$ Гц), 8,44 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J=7,72$ Гц), 8,81 (1H, dd, $J=1,5, 4,7$ Гц), 9,49 (1H, s), 13,49 (1H, br).

Приклад 4-2

N-Імідазо[1,2-с]хіназолін-5-ілнікотинаміду
гідрохлорид



До розчину ЛЧімідазо[1,2-с]хіназолін-5-ілнікотинаміду (40мг, 0,14ммоль) в метанолі (20мл) додають 4н розчин НСІ в 1,4-діоксані (0,5мл). Суміш концентрують при пониженому тиску. Отриману тверду речовину збирають фільтруванням, промивають тетрагідрофураном і сушать при пониженому тиску та одержують N-імідазо[1,2-с]хіназолін-5-ілнікотинаміду гідрохлорид (40мг, вихід 89%) у вигляді білої твердої речовини.

Температура плавлення: 228°C (з розкладанням)

Мас-спектрометрія: 290

In vitro PI3K-β інгібуюча активність:

In vitro PI3K-γ інгібуюча активність: C

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 7,60 (2H, br), 7,65 (1H, t, J=7,5Гц), 7,82 (1H, dd, J=7,3, 8,1Гц), 7,92 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J=5,5, 7,9Гц), 8,54 (1H, d, J=8,3Гц), 8,73 (1H, s), 9,02 (1H, dd, J=1,3, 5,3Гц), 9,07 (1H, d, J=7,53Гц), 9,67 (1H, s).

Посилання

1. Wymann MP, Sozzani S, Altruda F, Mantovani A, Hirsch E: Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000; 6: 260-264.
2. Stein RC, Waterfield MD: PI3-kinase inhibition: a target for drug development? *Mol. Med. Today*. 2000; 6: 347-357.
3. Sean A. Weaver, Stephen G. Ward: Phosphoinositide 3-kinases in the gut: a link between inflammation and cancer? *Trends in Molecular Medicine* 2001; 7: 455-462.
4. Vanhaesebroeck B, Leever SJ, Panayotou G., Waterfield MD: Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. *Trends Biochem. Sci.* 1997; 22: 267-272.
5. Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC: Phosphoinositide kinases. *Annu. Rev. Biochem.* 1998; 67: 481-507.
6. Wymann MP, Pirola L: Structure and function of phosphoinositide 3-kinases. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1436: 127-150.
7. Sotsios Y, Ward SG: Phosphoinositide 3-kinase: a key biochemical signal for cell migration in response to chemokines. *Immunol. Rev.* 2000; 177: 217-235.
8. Toker A, Cantley LC: Signalling through the lipid products of phosphoinositide-3-OH kinase. *Nature* 1997; 387: 673-676.
9. Stephens LR, Jackson TR, Hawkins PT: Agonist-stimulated synthesis of phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate: a new intracellular signalling system? *Biochim. Biophys. Acta.* 1993; 1179: 27-75.
10. Stephens LR, Eguinoa A, Erdjumentbrumage H, Lui M, Cooke F, Coadwell J, Smrcka AS, Thelen M, Cadwallader K, Tempst P, Hawkins PT: The G beta

gamma sensitivity of a PI3K is dependent upon a tightly associated adaptor, p101. *Cell* 1997; 89: 105-114.

11. Stoyanov B, Volinia S, Hanck T, Rubio I, Loubtchenkov M, Malek D, Stoyanova S, Van-Haesebroeck B, Dhand R, Numberg B, Gierschik P, Seedorf K, Hsuan JJ, Waterfield MD, Wetzker R: Cloning and characterization of a G protein-activated human phosphoinositide-3 kinase. *Science* 1995; 269: 690-693.

12. Krugmann S, Hawkins PT, Pryer N, Braselmann S: Characterizing the interactions between the two subunits of the p101/p110gamma phosphoinositide 3-kinase and their role in the activation of this enzyme by G beta gamma subunits. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 17152-17158.

13. Sasaki T, Suzuki A, Sasaki J, Penninger JM: Phosphoinositide 3-kinases in immunity: lessons from knockout mice. *J. Biochem.* 2002; 131: 495-501.

14. Sasaki T, Irie-Sasaki J, Jones RG, Oliveira-dos-Santos AJ, Stanford WL, Bolon B, Wakeham A, Me A, Bouchard D, Kozieradzki I, Joza N, Mak TW, Ohashi PS, Suzuki A, Penninger JM: Function of PI3Kγ in thymocyte development, T cell activation, and neutrophil migration. *Science* 2000; 287: 1040-1046.

15. Li Z, Jiang H, Xie W, Zhang Z, Smrcka AV, Wu D: Roles of PLC-beta2 and -beta3 and PI3Kγ in chemoattractant-mediated signal transduction. *Science* 2000; 287: 1046-1049.

16. Hirsch E, Katanaev VL, Garlanda C, Azzolino O, Pirola L, Silengo L, Sozzani S, Mantovani A, Altruda F, Wymann MP: Central role for G protein-coupled phosphoinositide 3-kinase γ in inflammation. *Science* 2000; 287: 1049-1053.

17. Michael A. Crackower, Gravin Y. Oudit, Ivona Kozieradzki, Renu Sarao et al: Regulation of myocardial contractility and cell size by distinct PI3K-PTEN signaling pathways. *Cell* 2002; 110: 737-749.

18. Emilio Hirsch, Ornella Bosco et al: Resistance to thromboembolism in PI3Kγ - deficient mice. *The FASEB Journal*. 2001; 15: 2019-2021.

19. Ui M, Okada T, Hazeki K, Hazeki O: Wortmannin as a unique probe for an intracellular signalling protein, phosphoinositide 3-kinase. *Trends Biochem. Sci.* 1995; 20: 303-307.

20. Mahos CJ, Matter WF, Hui KY, Brown RF: A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholino)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002). *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 5241-5248.