

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

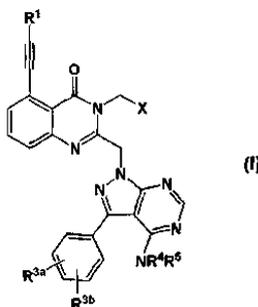
(11) **020330**(13) **B3**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|--|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 487/04</i> (2006.01) |
| 2014.10.30 | | <i>A61K 31/519</i> (2006.01) |
| (45) Дата публикации и выдачи патента с ограничением | | <i>A61P 11/00</i> (2006.01) |
| 2015.07.30 | | <i>A61P 11/06</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61P 17/00</i> (2006.01) |
| 201270575 | | <i>A61P 19/02</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| 2010.10.19 | | |

(54) **ХИНАЗОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

- | | |
|---|-----------------------|
| (31) 0918249.4 | (56) WO-A2-2007114926 |
| (32) 2009.10.19 | WO-A1-2005113556 |
| (33) GB | |
| (43) 2012.09.28 | |
| (86) PCT/EP2010/065746 | |
| (87) WO 2011/048111 2011.04.28 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РЕСПАЙВЕРТ ЛИМИТЕД (GB) | |
| (72) Изобретатель:
Кинг-Андервуд Джон, Ито Кадзухиро,
Мюррей Питер Джон, Харди Джордж,
Брукфилд Фредерик Артур, Браун
Кристофер Джон (GB) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

- (57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



к композициям, включающим эти соединения, и к применению этих соединений и их композиций в лечении, например в лечении воспалительных заболеваний, в частности респираторного воспалительного заболевания. Изобретение также распространяется на способы получения указанных соединений.

B3**020330****020330****B3**

Область изобретения

Изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами фосфоинозитид 3-киназ (киназы PI3). В особенности изобретение относится к соединениям, которые ингибируют подтип дельта киназы PI3 и, в некоторых случаях, кроме того, подтипы гамма и альфа, и к их применению в терапии, включая применение в фармацевтических комбинациях, особенно в лечении воспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания легкого, такие как COPD и астма. Раскрытие также распространяется на способы получения указанных соединений и фармацевтические композиции, включающие эти соединения.

Уровень техники

Липидкиназы катализируют фосфорилирование липидов с получением веществ, участвующих в регуляции разнообразных физиологических процессов, включая миграцию и адгезию клеток. PI3-киназы принадлежат к этому классу ферментов и представляют собой мембраносвязанные белки, которые катализируют фосфорилирование липидов, которые сами связаны с мембранами клеток. Изозим дельта PI3-киназы (δ) (киназа PI3 δ) является одной из четырех изоформ типа 1 киназы PI3, ответственных за формирование различных 3'-фосфорилированных фосфоинозитидов, которые опосредуют клеточную трансдукцию сигналов и участвуют во множестве клеточных процессов, таких как воспаление, трансдукция сигналов факторов роста, злокачественная трансформация и иммунитет (см. Review by Rameh, L.E. and Cantley, L.C. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274:8347-8350).

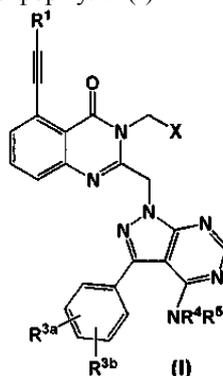
Участие киназ PI3 в контроле воспаления было подтверждено в нескольких моделях с использованием ингибиторов пан-PI3 киназ, таких как LY-294002 и вортманнин (Ito, K. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 321:1-8). Недавние исследования проводили, используя либо селективные ингибиторы киназы PI3, либо на нокаут-мышцах, у которых отсутствовала специфическая изоформа фермента. Эти исследования продемонстрировали роль путей, контролируемых ферментами киназы PI3, в воспалении. Было обнаружено, что селективный ингибитор киназы PI3 δ IC-87114 ингибирует гиперчувствительность дыхательных путей, высвобождение IgE, экспрессию провоспалительных цитокинов, аккумуляцию воспалительных клеток в легком и сосудистую проницаемость у сенсibilизированных овальбумином и подвергнутых провокации овальбумином мышей [Lee, K.S. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, 118:403-409 and Lee, K.S. et al., *FASEB J.*, 2006, 20:455-65]. Кроме того, IC-87114 снижал аккумуляцию нейтрофилов в легких мышей и функции нейтрофилов, стимулируемую TNF α [Sadhu, C. et al., *BioChem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 308:764-9]. Изоформа δ киназы PI3 активируется инсулином и другими факторами роста, а также сигналами белка, связанного с G-белком, и воспалительными цитокинами. Недавно сообщалось, что двойной ингибитор δ/γ киназ PI3 TG100-115 ингибирует легочную эозинофилию, аккумуляцию интерлейкина 13, а также муцины и гиперчувствительность дыхательных путей на мышинной модели при введении в форме аэрозоля. Те же самые авторы также сообщали, что соединение было в состоянии ингибировать легочный нейтрофиллез, вызываемый как LPS, так и сигаретным дымом [Doukas, J. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 328:758-765].

Поскольку она также активируется окислительным стрессом, киназа PI3, изоформа δ , вероятно, окажется релевантной как мишень для терапевтического вмешательства при тех заболеваниях, в которых участвует высокий уровень окислительного стресса. Даунстрим-медиаторы трансдукции сигналов киназы PI3 включают Akt (серин/треонин протеинкиназа) и мишень рапамицина у млекопитающих, фермент mTOR. В недавней работе было сделано предположение, что активация киназы PI3 δ , приводящая к фосфорилированию Akt, может вызывать состояние резистентности к кортикостероидам в обычно чувствительных к кортикостероидам клетках [To, Y. et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 182:897-904]. Эти наблюдения привели к гипотезе, что этот сигнальный каскад может быть одним механизмом, ответственным за нечувствительность к кортикостероидам при воспалении, наблюдаемом в легких пациентов, страдающих COPD, а также курящих астматиков, таким образом подвергая их легкие повышенному окислительному стрессу. Действительно, было сделано предположение, что теофиллин, соединение, используемое в лечении как COPD, так и астмы, обращает нечувствительность к стероидам через механизмы, включающие взаимодействие с путями, контролируемые киназой PI3 δ [To, Y. et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 182:897-904].

В настоящее время основным лечением как астмы, так и COPD является ингаляционная терапия с использованием комбинации кортикостероидов, мускариновых антагонистов и β_2 -агонистов, являющейся, согласно клинической оценке, адекватной. Один способ ответить на неразрешенные медицинские потребности при COPD и астме состоит в том, чтобы идентифицировать новые терапевтические средства, например, подходящие для использования в качестве лекарственных средств для ингаляции, которые имеют потенциал по обеспечению значительной выгоды при использовании как монотерапии или в комбинации с одним или более лекарственными средствами из этих трех фармакологических классов. Поэтому сохраняется потребность идентифицировать и разрабатывать изоформ-селективные ингибиторы киназы PI3, которые имели бы потенциал по обеспечению повышенной терапевтической эффективности при астме, COPD и других воспалительных заболеваниях.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединению формулы (I)



в которой R^1 обозначает H, насыщенную или ненасыщенную, разветвленную или неразветвленную C_{1-15} алкильную цепь, в которой один или более атомов углерода (например, 1, 2 или 3 атома углерода, предпочтительно 1 или 2, в частности 1) могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, N, S(O)_p (например, группа CH_2 может быть заменена O, или NH, или S, или SO_2 , или группа $-CH_3$ на конце цепи или на разветвлении может быть заменена OH или NH_2), причем указанная цепь может быть замещена одной или более группами (например, от 1 до 3, например 2 группами), независимо выбранными из оксо, галогена, арила, гетероарила, карбоциклила или гетероциклила, причем каждый арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил несет от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-3}$ алкокси- OC_{1-3} алкила, $-C_{2-3}$ алкил- OC_{1-3} алкила, $-C_{1-3}$ гидроксиалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, амино, $-C_{1-4}$ моно- или $-C_{2-8}$ диалкиламино, $-C_{1-4}$ моно- или $-C_{2-8}$ диациламино, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_p C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_p NR^6R^7 , $-C_{0-6}$ алкил-NR⁸ C_{0-6} алкил-S(O)_p C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)OH, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)OC₁₋₆ алкила, $-NR^8C_{0-6}$ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и $-C_{0-6}$ алкил-C(O) C_{1-6} алкила; и/или один арил, гетероциклил или карбоциклил;

X обозначает C_{6-10} арил или C_{5-9} гетероарил, каждый из которых замещен R^{2a} и R^{2b} ;

причем R^{2a} выбран из водорода, $-C_{1-3}$ алкила, галогена, гидроксила, циано, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкокси, $-C_{2-3}$ алкокси- OC_{1-3} алкила, $-C_{2-3}$ алкил- OC_{1-3} алкила, $-C_{1-3}$ гидроксиалкила, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_q C_{1-3} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_p NR^6R^7 , $-C_{0-6}$ алкил-NR⁸ C_{0-6} алкил-S(O)_p C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)OH, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)OC₁₋₆ алкила, $-NR^8C_{0-6}$ алкил-C(O)NR⁶R⁷, $-NR^8C_{0-6}$ алкил-C(O) C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и $-C_{0-6}$ алкил-C(O) C_{1-6} алкила; и

R^{2b} выбран из водорода, C_{1-3} алкила, галогена, гидроксила, циано, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкокси и $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_q C_{1-3} алкила;

R^{3a} обозначает гидроксил;

R^{3b} выбран из водорода, гидроксила, галогена, циано, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ гидроксиалкила, $-C_{1-3}$ алкокси и $-S(O)_qC_{1-3}$ алкила;

R^4 обозначает водород или $-C_{1-3}$ алкил;

R^5 обозначает водород или $-C_{1-3}$ алкил;

R^6 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;

R^7 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;

R^8 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;

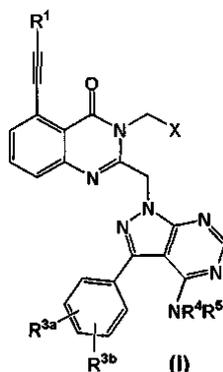
p означает 0 или целое число 1 или 2;

q означает 0 или целое число 1 или 2;

или к его фармацевтически приемлемой соли, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

В одном варианте осуществления R^1 обозначает H, насыщенную или ненасыщенную, разветвленную или неразветвленную C_{1-12} алкильную цепь, в которой один или более атомов углерода (например, 1, 2 или 3 атома углерода, предпочтительно 1 или 2, в частности 1) могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, N, S(O)_p, (например, группа CH_2 может быть заменена O, или NH, или S, или SO_2 , или группа $-CH_3$ на конце цепи или на разветвлении может быть заменена OH или NH_2), причем указанная цепь может быть замещена одной или более группами (например, от 1 до 3, например 2 группами), независимо выбранными из оксо, галогена, арила, гетероарила, карбоциклила или гетероциклила, причем каждый арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил несет от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-3}$ алкил- OC_{1-3} алкила, $-C_{2-3}$ алкокси- OC_{1-3} алкила, $-C_{1-3}$ гидроксиалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, амино, $-C_{1-4}$ моно- или $-C_{2-8}$ диалкиламино, $-C_{1-4}$ моно- или $-C_{2-8}$ диациламино, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_p C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_p NR^6R^7 , $-C_{0-6}$ алкил-NR⁸ C_{0-6} алкил-S(O)_p C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)OC₁₋₆ алкила, $-NR^8C_{0-6}$ алкил-C(O)NR⁶R⁷, $-NR^8C_{0-6}$ алкил-C(O) C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и $-C_{0-6}$ алкил-C(O) C_{1-6} алкила; и/или один арил, гетероциклил или карбоциклил.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I)



в которой R^1 обозначает H, насыщенную или ненасыщенную, разветвленную или неразветвленную C_{1-10} алкильную цепь, в которой один или более атомов углерода (например, 1, 2 или 3 атома углерода, предпочтительно 1 или 2, в частности 1) могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, N, S(O)_p, (например, группа CH₂ может быть заменена O, или NH, или S, или SO₂, или группа -CH₃ на конце цепи или на разветвлении может быть заменена OH или NH₂), причем указанная цепь может быть замещена одной или более группами (например, от 1 до 3, например 2 группами), независимо выбранными из оксо, галогена, арила, гетероарила, карбоциклила или гетероциклила, причем каждый арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил несет от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ алкокси, -C₂₋₃ алкокси-OC₁₋₃ алкила, -C₁₋₆ галогеналкила, amino-, -C₁₋₄ моно- или -C₂₋₈ диалкиламино-, -C₁₋₄ моно- или -C₂₋₈ диацетиламино-, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pNR⁶R⁷, -C₀₋₆ алкил-NR⁸C₀₋₆ алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-C(O)OC₀₋₆ алкила, -NC₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷-NC₀₋₆ алкил-C(O)C₀₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и -C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкила; и/или один арил, гетероциклил или карбоциклил;

X обозначает C₆₋₁₀ арил или C₅₋₉ гетероарил, каждый из которых замещен R^{2a} и в ряде случаев R^{2b}, причем R^{2a} обозначает водород, -C₁₋₃ алкил, галоген, гидроксил, циано, -C₁₋₃ галогеналкил, -C₁₋₃ алкокси, -C₂₋₃ алкокси-OC₁₋₃ алкил, -C₁₋₃ гидроксиалкил, -C₀₋₆ алкил-S(O)_qC₁₋₃ алкил, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pNR⁶R⁷, -C₀₋₆ алкил-NR⁸C₀₋₆ алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкил, -C₀₋₆ алкил-C(O)OH, -C₀₋₆ алкил-C(O)OC₁₋₆ алкил, -NC₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкил, -C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и -C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкил; и

R^{2b} обозначает водород, C₁₋₃ алкил, галоген, циано, -C₁₋₃ галогеналкил, -C₁₋₃ алкокси, -C₀₋₆ алкил-S(O)_qC₁₋₃ алкил;

R^{3a} обозначает гидроксил;

R^{3b} обозначает водород, гидроксил, галоген, циано, -C₁₋₃ галогеналкил, -C₁₋₃ гидроксиалкил, -C₁₋₃ алкокси, -S(O)_qC₁₋₃ алкил;

R⁴ обозначает водород или -C₁₋₃ алкил;

R⁵ обозначает водород или -C₁₋₃ алкил;

R⁶ обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

R⁷ обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

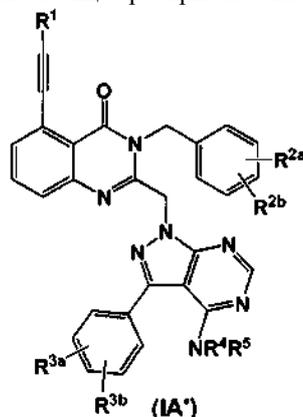
R⁸ обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

p означает 0 или целое число 1 или 2;

q означает 0 или целое число 1 или 2;

или к его фармацевтически приемлемой соли, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие относится к соединению формулы (IA')



R^1 обозначает H, насыщенную или ненасыщенную, разветвленную или неразветвленную C_{1-15} алкильную цепь, в которой один или более атомов углерода (например, 1, 2 или 3 атома углерода, предпочтительно 1 или 2, в частности 1) могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, N, S(O)_p (например, группа CH₂ может быть заменена O, или NH, или S, или SO₂, или группа -CH₃ на конце цепи или на

разветвлении может быть заменена OH или NH₂), причем указанная цепь может быть замещена одной или более группами (например, от 1 до 3, например 2 группами), независимо выбранными из оксо, галогена, арила, гетероарила, карбоциклила или гетероциклила,

причем каждый арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил несет от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ алкокси, -C₂₋₃ алкокси-OC₁₋₃ алкила, -C₂₋₃ алкил-OC₁₋₃ алкила, -C₁₋₃ гидроксиалкила, -C₁₋₆ галогеналкила, amino, -C₁₋₄ моно- или -C₂₋₈ диалкиламино, -C₂₋₄ моно- или -C₂₋₈ диацетиламино, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pNR⁶R⁷, -C₀₋₆ алкил-NR⁸C₀₋₆алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-C(O)OC₀₋₆ алкила, NR⁸C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷-NR⁸C₀₋₆ алкил-C(O)C₀₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и -C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкила; и/или один арил, гетероциклил или карбоциклил;

R^{2a} обозначает водород, -C₁₋₃ алкил, галоген, гидроксил, циано, -C₁₋₃ галогеналкил, -C₁₋₃ алкокси, -C₂₋₃ алкокси-OC₁₋₃ алкил, -C₁₋₃ гидроксиалкил, -C₀₋₆ алкил-S(O)_qC₁₋₃ алкил, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pNR⁶R⁷, -C₀₋₆ алкил-NR⁸C₀₋₆алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкил, -C₀₋₆ алкил-C(O)OH, -C₀₋₆ алкил-C(O)OC₁₋₆ алкил, -NC₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкил, -C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и -C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкил;

R^{2b} обозначает водород, C₁₋₃ алкил, галоген, циано, C₁₋₃ галогеналкил, C₁₋₃ алкокси, C₀₋₆ алкил-S(O)_qC₁₋₃ алкил;

R^{3a} обозначает гидроксил;

R^{3b} обозначает водород, гидроксил, галоген, циано, C₁₋₃ галогеналкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ алкокси, S(O)_qC₁₋₃ алкил;

R⁴ обозначает водород или -C₁₋₃ алкил;

R⁵ обозначает водород или -C₁₋₃ алкил;

R⁶ обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

R⁷ обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

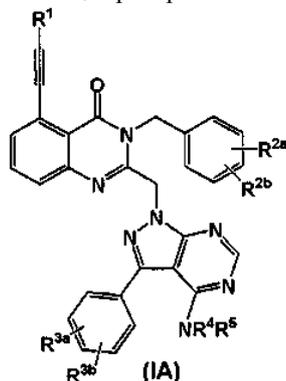
R⁸ обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

p означает 0 или целое число 1 или 2;

q означает 0 или целое число 1 или 2;

или к его фармацевтически приемлемой соли, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

В одном варианте осуществления настоящего раскрытие относится к соединению формулы (IA)



R¹ обозначает H, насыщенную или ненасыщенную, разветвленную или неразветвленную C₁₋₁₅ алкильную цепь (такую как C₁₋₁₂ алкильная цепь или C₁₋₁₀ алкильная цепь), в которой один или более атомов углерода (например, 1, 2 или 3 атома углерода, предпочтительно 1 или 2, в частности 1) могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, N, S(O)_p (например, группа CH₂ может быть заменена O, или NH, или S, или SO₂, или группа -CH₃ на конце цепи или на разветвлении может быть заменена OH или NH₂), причем указанная цепь может быть замещена одной или более группами, независимо выбранными из оксо, галогена, арила, гетероарила, карбоциклила или гетероциклила, причем каждый арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил несет от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ алкокси, -C₂₋₃ алкокси-OC₁₋₃ алкила, -C₁₋₆ галогеналкила, amino, -C₁₋₄ моно- или -C₂₋₈ диалкиламино, -C₁₋₄ моно- или -C₂₋₈ диацетиламино, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pNR⁶R⁷, -C₀₋₆ алкил-NR⁸C₀₋₆алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-C(O)OC₀₋₆ алкила, -NC₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷-NC₀₋₆ алкил-C(O)C₀₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и -C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкила; и/или один арил, гетероциклил или карбоциклил;

R^{2a} обозначает водород, -C₁₋₃ алкил, галоген, гидроксил, циано, -C₁₋₃ галогеналкил, -C₁₋₃ алкокси, -C₂₋₃ алкокси-OC₁₋₃ алкил, -C₁₋₃ гидроксиалкил, -C₀₋₆ алкил-S(O)_qC₁₋₃ алкил, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pNR⁶R⁷, -C₀₋₆ алкил-NR⁸C₀₋₆алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкил, -C₀₋₆ алкил-C(O)OH, -C₀₋₆ алкил-C(O)OC₁₋₆ алкил, -NC₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкил, -C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и -C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкил;

R^{2b} обозначает водород, C₁₋₃ алкил, галоген, циано, C₁₋₃ галогеналкил, C₁₋₃ алкокси, C₀₋₆ алкил-S(O)_qC₁₋₃ алкил;

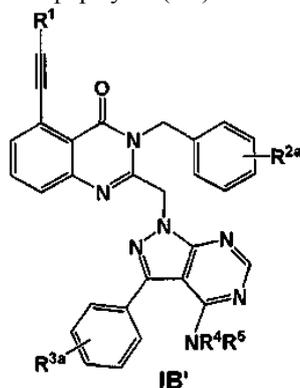
R^{3a} обозначает гидроксил;

R^{3b} обозначает водород, гидроксил, галоген, циано, C₁₋₃ галогеналкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ алкокси, S(O)_qC₁₋₃ алкил;

R^4 обозначает водород или $-C_{1-3}$ алкил;
 R^5 обозначает водород или $-C_{1-3}$ алкил;
 R^6 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;
 R^7 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;
 R^8 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;
 p означает 0 или целое число 1 или 2;
 q означает 0 или целое число 1 или 2;

или к его фармацевтически приемлемой соли, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

Изобретение относится к соединению формулы (IB')



в которой R^1 обозначает H, насыщенную или ненасыщенную, разветвленную или неразветвленную C_{1-15} алкильную цепь, в которой один или более атомов углерода (например, 1, 2 или 3 атома углерода, предпочтительно 1 или 2, в частности 1) могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, N, S(O)_p (например, группа CH_2 может быть заменена O, или NH, или S, или SO_2 , или группа $-CH_3$ на конце цепи или на разветвлении может быть заменена OH или NH_2), причем указанная цепь может быть замещена одной или более группами (например, от 1 до 3, например 2 группами), независимо выбранными из оксо, галогена, арила, гетероарила, карбоциклила или гетероциклила,

причем каждый арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил несет от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-3}$ алкокси- OC_{1-3} алкила, $-C_{2-3}$ алкил- OC_{1-3} алкила, $-C_{1-3}$ гидроксиалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, amino, $-C_{1-4}$ моно- или $-C_{2-8}$ диалкиламино, $-C_{1-4}$ моно- или $-C_{2-8}$ диацетиламино, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_p C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_p NR^6R^7 , $-C_{0-6}$ алкил-NR⁸ C_{0-6} алкил-S(O)_p C_{1-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)OC₀₋₆ алкила, NR⁸ C_{0-6} алкил-C(O)NR⁶R⁷-NR⁸ C_{0-6} алкилC(O) C_{0-6} алкила, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и $-C_{0-6}$ алкил-C(O) C_{1-6} алкила; и/или один арил, гетероциклил или карбоциклил;

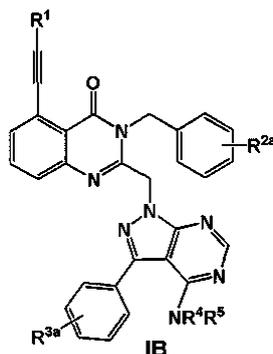
R^{2a} обозначает водород, $-C_{1-3}$ алкил, галоген, гидроксил, циано, $-C_{1-3}$ галогеналкил, $-C_{1-3}$ алкокси, $-C_{2-3}$ алкокси- OC_{1-3} алкил, $-C_{1-3}$ гидроксиалкил, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_q C_{1-3} алкил, $-C_{0-6}$ алкил-S(O)_p NR^6R^7 , $-C_{0-6}$ алкил-NR⁸ C_{0-6} алкил-S(O)_p C_{1-6} алкил, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)OH, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)OC₁₋₆ алкил, $-NC_{0-6}$ алкил-C(O)NR⁶R⁷, $-NR^8C_{0-6}$ алкил-C(O) C_{1-6} алкил, $-C_{0-6}$ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и $-C_{0-6}$ алкил-C(O) C_{1-6} алкил;

R^{3a} обозначает гидроксил;

R^4 обозначает водород или $-C_{1-3}$ алкил;
 R^5 обозначает водород или C_{1-3} алкил;
 R^6 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;
 R^7 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;
 R^8 обозначает водород или $-C_{1-6}$ алкил;
 p означает 0 или целое число 1 или 2;
 q означает 0 или целое число 1 или 2,

или к его фармацевтически приемлемой соли, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

Изобретение относится к соединению формулы (IB)



в которой R^1 обозначает H, насыщенную или ненасыщенную, разветвленную или неразветвленную C_{1-15} алкильную цепь (такую как C_{1-12} алкильная цепь или C_{1-10} алкильная цепь), в которой один или более атомов углерода (например, 1, 2 или 3 атома углерода, предпочтительно 1 или 2, в частности 1) могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, N, S(O)_p (например, группа CH₂ может быть заменена O, или NH, или S, или SO₂, или группа -CH₃ на конце цепи или на разветвлении может быть заменена OH или NH₂), причем указанная цепь может быть замещена одной или более группами, независимо выбранными из оксо, галогена, арила, гетероарила, карбоциклила или гетероциклила,

причем каждый арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил несет от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ алкокси, -C₂₋₃ алкокси-OC₁₋₃ алкила, -C₁₋₆ галогеналкила, amino, -C₁₋₄ моно- или -C₂₋₈ диалкиламино, -C₁₋₄ моно- или -C₂₋₈ диацетиламино, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pNR⁶R⁷, -C₀₋₆ алкил-NR⁸C₀₋₆алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-C(O)OC₀₋₆ алкила, -NC₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷-NC₀₋₆ алкил-C(O)C₀₋₆ алкила, -C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и -C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкила; и/или один арил, гетероциклил или карбоциклил;

R^{2a} обозначает водород, -C₁₋₃ алкил, галоген, гидроксил, циано, -C₁₋₃ галогеналкил, -C₁₋₃ алкокси, -C₂₋₃ алкокси-OC₁₋₃ алкил, -C₁₋₃ гидроксилалкил, -C₀₋₆ алкил-S(O)_qC₁₋₃ алкил, -C₀₋₆ алкил-S(O)_pNR⁶R⁷, -C₀₋₆ алкил-NR⁸C₀₋₆алкил-S(O)_pC₁₋₆ алкил, -C₀₋₆ алкил-C(O)OH, -C₀₋₆ алкил-C(O)OC₁₋₆ алкил, -NC₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷, -NR⁸C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкил, -C₀₋₆ алкил-C(O)NR⁶R⁷ и -C₀₋₆ алкил-C(O)C₁₋₆ алкил;

R^{3a} обозначает гидроксил;

R^4 обозначает водород или -C₁₋₃ алкил;

R^5 обозначает водород или -C₁₋₃ алкил;

R^6 обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

R^7 обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

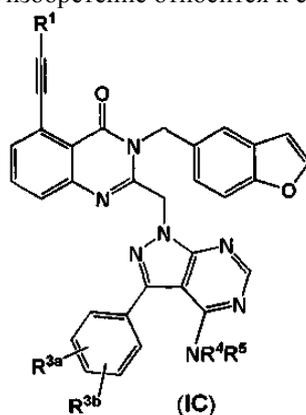
R^8 обозначает водород или -C₁₋₆ алкил;

p означает 0 или целое число 1 или 2;

q означает 0 или целое число 1 или 2;

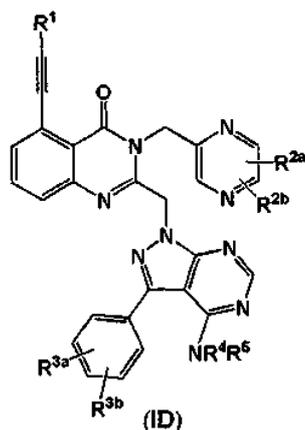
или к его фармацевтически приемлемой соли, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (IC)



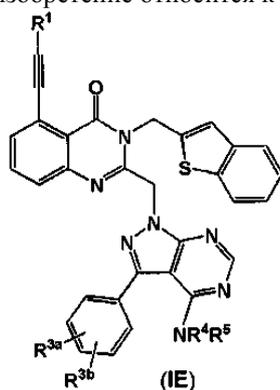
в которой R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 и R^5 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I).

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (ID)



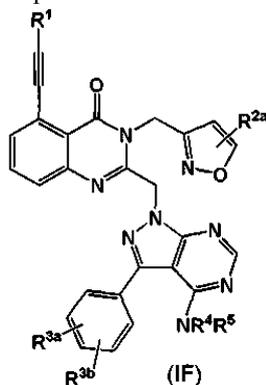
в которой R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I).

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (IE)



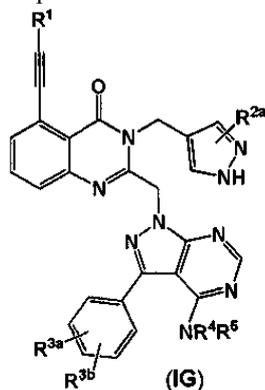
в которой R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I).

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (IF)



в которой R¹, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I).

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (IG)



в которой R¹, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I).

Соединения согласно настоящему раскрытию являются, по меньшей мере, ингибиторами дельта PI3K. Некоторые соединения согласно раскрытию могут быть ингибиторами альфа и дельта PI3K. Некоторые соединения согласно раскрытию могут быть ингибиторами дельта и гамма PI3K. Некоторые со-

единения могут быть ингибиторами изозима альфа и гамма. Другие соединения могут быть ингибиторами подтипа альфа, дельта и гамма. Предложено, чтобы различные биологические профили могли быть связаны с этими различными профилями ингибирования, что может быть выгодным в путях нацеливания для различных заболеваний.

Ингибитор в рамках изобретения относится к соединению, которое уменьшает (например по меньшей мере на 50%) или устраняет биологическую активность мишени, например дельта Р13К, в ферментном тесте *in vitro*.

Соединения согласно настоящему раскрытию активны в клеточных системах скрининга и таким образом демонстрируют, что они обладают подходящими свойствами для проникновения в клетки.

Общая ссылка на соединения формулы (I) включает ссылку на соединения формул (IA)-(IG), если из контекста не следует иное.

Алкил в рамках изобретения относится к алкилу с прямой цепью или разветвленной цепью, такому как, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В одном варианте осуществления алкил относится к алкилу с прямой цепью.

Алкокси в рамках изобретения относится к алкокси с прямой или разветвленной цепью, например метокси, этокси, пропокси, бутокси. Алкокси в рамках изобретения также распространяется на варианты осуществления, в которых атом кислорода расположен в пределах алкильной цепи, например, $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$. В одном варианте осуществления алкокси связан с остатком молекулы через кислород. В одном варианте осуществления алкокси связан с остатком молекулы через углерод. В одном варианте осуществления раскрытие относится к алкокси с прямой цепью.

$-\text{C}_{2-3}$ алкокси- OC_{1-3} алкил в рамках изобретения относится к $-\text{C}_{2-3}$ алкокси, связанному с остатком молекулы через кислород с образованием цепи кислород-алкилен-кислород-алкил.

Карбоциклил в рамках изобретения относится к насыщенным или частично насыщенным C_{3-10} карбоциклическим кольцевым системам, например циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу и циклогексилу.

Гетероарил представляет собой $\text{C}_{5,9}$ -членное ароматическое карбоциклическое кольцо или бициклическую кольцевую систему, включающую один или более (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S. Примеры гетероариллов включают пиррол, оксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, пиридазин, пиримидин, пиразин, бензотиофен, бензофуран, или 1,2,3- и 1,2,4-триазол. В бициклической кольцевой системе определение гетероарила будет удовлетворено, если по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом и по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Гетероарил может быть связан с остатком молекулы через карбоциклическое кольцо или кольцо, включающее гетероатом.

В бициклической системе определение ароматического будет удовлетворено ароматической природой по меньшей мере одного кольца в системе.

Гетероциклические группы в рамках изобретения относятся к 5-10-членным кольцевым системам, которые являются насыщенными или частично ненасыщенными и которые являются неароматическими, включающим один или более (например, 1, 2 или 3, в частности 1 или 2) гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, например 5-, или 6-, или 7-членным кольцам, включая пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, морфолин, 1,4-диоксан, пирролидин и оксоимидазолидин, таким как пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, морфолин и 1,4-диоксан, и, в частности, пиперидин, пиперазин и морфолин. Примером насыщенного 7-членного гетероциклического колец является 1,4-дiazепановое кольцо и примером частично ненасыщенного 7-членного колец является 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-оксазепин.

Гетероциклическая группа может быть связана, например, с алкильной цепью через углерод или подходящий гетероатом, такой как N.

Оксо в рамках изобретения относится к группе $=\text{O}$, и эта группа может быть присоединена к атому углерода с образованием $\text{C}=\text{O}$ или гетероатому с образованием, например, $\text{S}=\text{O}$ или SO_2 .

Галогеналкил в рамках изобретения относится к группе, имеющей от 1 до 6 атомов галогена, например от 1 до 5 атомов галогена. В одном варианте осуществления галогеналкил представляет собой пергалогеналкил, например перфторалкил, такой как CF_2CF_3 и CF_3 .

Галоген представляет собой бром, хлор или фтор.

C_{1-4} моно- или C_{2-8} диацил относятся к $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкилу и $-(\text{COC}_{1-4}$ алкил) $_2$ соответственно.

Арил в рамках изобретения относится, например, к C_{6-14} моно- или полициклическим группам (таким как C_{6-10} моно- или бициклические группы), имеющим от 1 до 3 колец, причем по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, включая фенил, нафтил, антраценил, 5,6,7,8-тетрагидронафтил и т.п., такой как фенил и нафтил.

В одном варианте осуществления X обозначает фенил.

В одном варианте осуществления X обозначает $\text{C}_{5,9}$ -членный гетероарил.

В одном варианте осуществления X обозначает пиразинил, такой как пиразин-2-ил, в частности метилпиразин-2-ил, более конкретно 5-метилпиразин-2-ил.

В одном варианте осуществления X обозначает бензотиофенил, например бензотиофен-2-ил.

В одном варианте осуществления X обозначает бензофуранил, например бензофуран-5-ил.

В одном варианте осуществления X обозначает тиазолил, например тиазол-4-ил.

В одном варианте осуществления X обозначает изоксазолил, например изоксазол-3-ил, такой как 5-метилизоксазол-3-ил.

В R¹ подходящий гетероатом может заменить любой атом углерода, включая связующий атом углерода, атом углерода разветвления или концевой атом углерода, и атом(ы) водорода может заполнить оставшиеся валентности, если требуется.

В одном варианте осуществления R¹ обозначает H.

В другом варианте осуществления R¹ обозначает разветвленную или неразветвленную C₁₋₁₀ алкильную цепь, в которой по меньшей мере один атом углерода (например, 1, 2 или 3 атома углерода) заменен кислородом, например C₉ алкил, включающий 1, 2 или 3 атома кислорода, такой как -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃.

В одном варианте осуществления R¹ обозначает -CH₂OCH₃.

В одном варианте осуществления R¹ обозначает -CH₂CH₂CH₂OH.

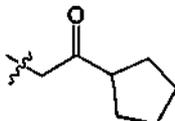
В одном варианте осуществления R¹ обозначает -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH.

В одном варианте осуществления R¹ несет по меньшей мере один оксозаместитель.

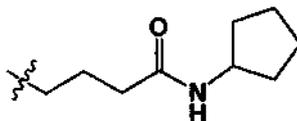
В одном варианте осуществления R¹ обозначает -CH₂NHCONH₂.

В одном варианте осуществления R¹ несет по меньшей мере одну карбоциклическую группу в качестве заместителя.

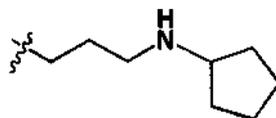
В одном варианте осуществления R¹ несет по меньшей мере один оксозаместитель и карбоциклический заместитель, например циклопентил или циклогексил, связанный с атомом углерода, несущим оксозаместитель, такой как фрагмент



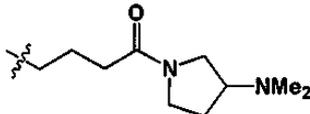
В одном варианте осуществления R¹ включает



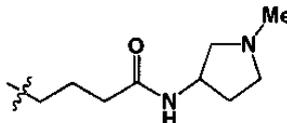
В одном варианте осуществления R¹ включает



В одном варианте осуществления R¹ включает

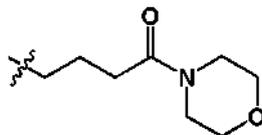


В одном варианте осуществления R¹ включает

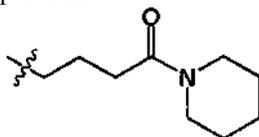


В одном варианте осуществления R¹ несет по меньшей мере один гетероциклический заместитель.

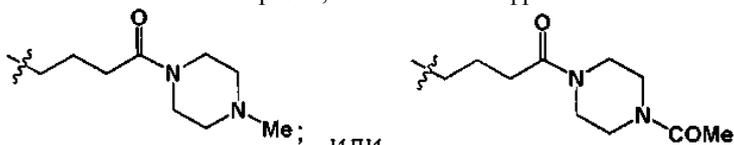
В одном варианте осуществления R¹ несет один оксозаместитель и один гетероциклический заместитель, например гетероциклическая группа связана с атомом углерода, несущим оксозаместитель, такой как R¹, включающий -C(O)морфолинил, причем морфолинил может быть связан через N, в частности фрагмент



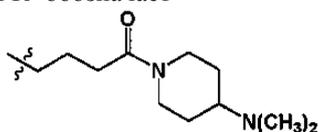
или -C(O)пиперидинил, такой как фрагмент



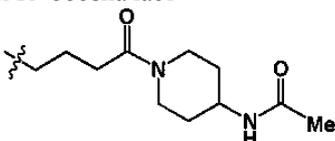
В одном варианте осуществления R^1 несет один оксозаместитель и один гетероциклический заместитель, например, гетероциклическая группа связана с атомом углерода, несущим оксозаместитель, причем сама указанная гетероциклическая группа несет C_{1-6} алкильный или $-C(O)C_{1-6}$ алкильный заместитель, такой как R^1 , включающий $-C(O)$ пиперидинил- C_{1-6} алкил или $C(O)$ пиперидинил- $C(O)C_{1-6}$ алкил, причем пиперидинил может быть связан через N, в особенности фрагменты



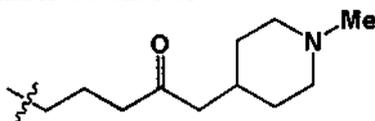
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



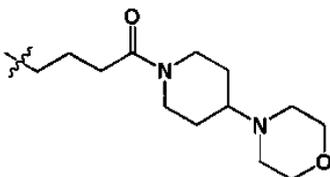
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



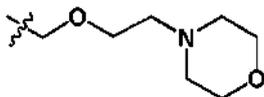
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



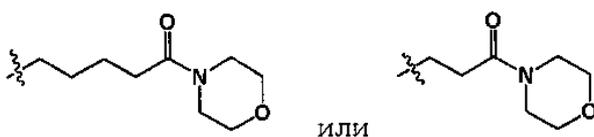
В одном варианте осуществления R^1 несет один оксозаместитель и один гетероциклический заместитель, например, гетероциклическая группа связана с атомом углерода, несущим оксозаместитель, причем сама указанная гетероциклическая группа несет гетероциклическую группу в качестве заместителя, такой как R^1 , включающий $-C(O)$ пиперидинилморфолинил, причем морфолинил может быть связан через N, в частности фрагмент



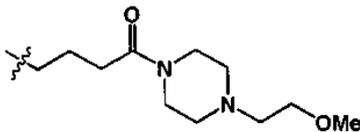
В одном варианте осуществления R^1 включает



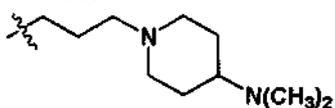
В одном варианте осуществления R^1 включает



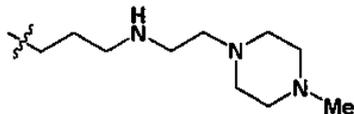
В одном варианте осуществления R^1 включает



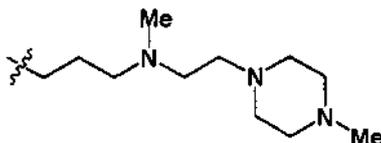
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



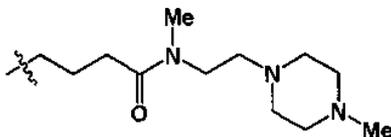
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



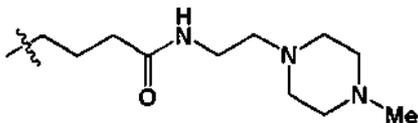
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



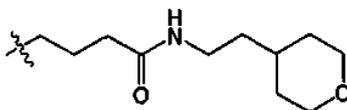
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



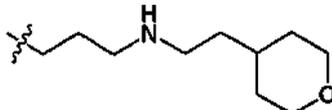
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



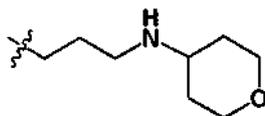
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



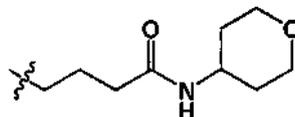
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



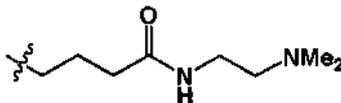
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



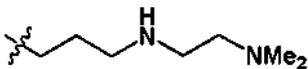
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



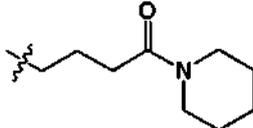
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



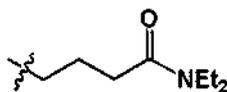
В одном варианте осуществления R^1 обозначает



В одном варианте осуществления R^1 обозначает



В одном варианте осуществления R^1 обозначает



В одном варианте осуществления R^1 включает карбоновую кислоту, например C_{1-3} алкилен- CO_2H , такую как фрагмент $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ или, альтернативно, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$.

В одном варианте осуществления R^1 обозначает $-CH_2CH_2CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$.

В одном варианте осуществления R^1 обозначает $-CH_2CH_2CH_2C(O)(CH_3)_2$.

В одном варианте осуществления R^1 обозначает $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$.

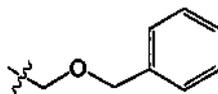
В одном варианте осуществления R^1 обозначает $-CH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$.

В одном варианте осуществления R^1 обозначает $-CH_2CH_2CH_2C(O)N(CH_2CH_2OCH_3)_2$.

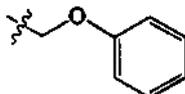
В одном варианте осуществления R^1 обозначает $-CH_2NHC(O)CH_2NHC(O)CH_3$.

В одном варианте осуществления R^1 обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

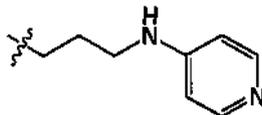
В одном варианте осуществления R^1 включает



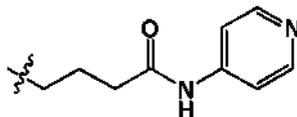
В одном варианте осуществления R^1 включает



В одном варианте осуществления R^1 обозначает



В одном варианте осуществления R^1 обозначает



В одном варианте осуществления R^{2a} расположен в орто-положении.

В одном варианте осуществления R^{2a} расположен в мета-положении.

В одном варианте осуществления R^{2a} расположен в пара-положении.

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает C_{1-3} алкил, галоген, циано, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, $\text{S}(\text{O})_q\text{C}_{1-3}$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкил, $-\text{NC}(\text{O})\text{NC}_{1-6}$ алкил, $-\text{NC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NC}_{1-6}$ алкил и $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкил.

В одном варианте осуществления R^{2a} выбран из группы, включающей метил, хлор, фтор, циано, метокси, трифторметил и SO_2CH_3 .

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает хлор.

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает фтор.

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает циано.

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает метокси.

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает метил.

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает SO_2CH_3 .

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает CF_3 .

В одном варианте осуществления R^{2b} обозначает водород.

В одном варианте осуществления R^{2b} обозначает хлор.

В одном варианте осуществления R^{2b} обозначает $-\text{OCH}_3$.

В одном варианте осуществления R^{2a} и R^{2b} находятся в положениях 2,3, или 2,4, или 3,4, или 3,5 соответственно.

В одном варианте осуществления R^{2a} обозначает CF_3 , и R^{2b} обозначает метокси.

R^{3a} находится предпочтительно в орто-, мета- или пара-положении, таком как орто- или пара-положение.

В одном варианте осуществления R^{3b} обозначает водород.

В одном варианте осуществления R^{3b} обозначает фтор или хлор, например в положении 4.

В одном варианте осуществления R^{3a} и R^{3b} находятся в положениях 3,4 соответственно.

В одном варианте осуществления R^4 обозначает H.

В одном варианте осуществления R^5 обозначает H.

В одном варианте осуществления $p=2$.

В одном варианте осуществления $q=2$.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтически приемлемой соли присоединения с кислотой соединения формулы (I).

Фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой, как упомянуто выше, включают терапевтически активные нетоксичные формы соли присоединения с кислотой, которые могут образовывать соединения формулы (I). Эти фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой могут быть получены обработкой формы основания такой подходящей кислотой. Подходящие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и т.п. кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропионовая, гидроксипропионовая, молочная, пировиноградная, щавелевая (то есть этановая дикислота), малоновая, янтарная (то есть бутановая дикислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоно-

вая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, парааминосалициловая, палмовая кислоты и т.п.

Примеры солей соединения (I) включают все фармацевтически приемлемые соли, такие как, без ограничения, соли присоединения с неорганическими кислотами, такие как соли HCl и HBr, и соли присоединения с органическими кислотами, такие как соль метансульфоновой кислоты.

Раскрытие также распространяется на сольваты соединений по изобретению. Примеры сольватов включают гидраты.

Соединения согласно раскрытию включают такие, в которых определенный атом представляет собой природный или не природный изотоп. В одном варианте осуществления изотоп представляет собой стабильный изотоп. Таким образом, соединения согласно раскрытию включают, например, такие, которые содержат один или более атомов дейтерия вместо атомов водорода и т.п.

Соединения, описанные здесь, могут включать один или более хиральных центров, и раскрытие включает рацематы, оба энантиомера (например, каждый из которых в основном не содержит другого энантиомера) и все возможные стереоизомеры. В одном варианте осуществления одна энантиомерная форма присутствует в очищенной форме, которая в основном не содержит соответствующей энантиомерной формы.

Раскрытие также распространяется на все полиморфные формы соединений, определенных здесь.

В одном аспекте соединение формулы (I) представляет собой одно из следующих соединений:

2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (3 - (2 - (2-метоксиэтокси) этокси) проп-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-

d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) гекс-5-иновая кислота;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

3- ((2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5- (3- (2- (2-гидроксиэтокси) этокси) проп-1-ин-1-ил) -4-оксохиназолин-3 (4H) -ил) метил) бензонитрил;

2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (3- (2-морфолиноэтокси) проп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (3-хлорбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (3-хлорбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (2-фторбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (2-фторбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3-метоксибензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3-метоксибензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3- (трифторметил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3,4-

- d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3- (трифторметил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (4-хлорбензил) -5-этинил хиназолин-4 (3H) -он. ;
- 2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4- (метилсульфонил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4- (метилсульфонил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4- (трифторметил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 3- ((2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-4-оксохиназолин-3 (4H) -ил) метил) бензонитрил;
- 2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3- (метилсульфонил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 3- ((2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-4-оксохиназолин-3 (4H) -ил) метил) бензонитрил;
- 2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (4-хлорбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (4-хлорбензил) -5- (3-метоксипроп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (3-метоксибензил) -5- (3-метоксипроп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (3-метоксипроп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-

- d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4- (трифторметил) бензил) хиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (3- (2-метоксиэтокси) проп-1-инил) хиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- ((5-метилизоксазол-3-ил) метил) хиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- ((5-метилизоксазол-3-ил) метил) хиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (3-хлор-2-фторбензил) -5-этинилхиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (2, 6-дифторбензил) -5-этинилхиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (4-хлор-2-фторбензил) -5-этинилхиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (3-фтор-4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5-этинилхиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5- (3-метоксипроп-1-инил) -3- (3- (трифторметил) бензил) хиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4-фторбензил) хиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (3-циклопентилпроп-1-инил) хиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d) пиримидин-1-ил) метил) -5- (3- (бензилокси) проп-1-инил) -3- (2-хлорбензил) хиначолин-4 (3H) -он;
- 2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-

d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (5-гидроксипент-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (2-фтор-5-метоксибензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (3,4-дихлорбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3-бензил-5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (2-трифторметилбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4-метоксибензил) хиназолин-4 (3H) -он;

4- ((2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-4-оксохиназолин-3 (4H) -ил) метил) бензонитрил;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (2-фтор-4-метоксибензил) хиназолин-4 (3H) -он;

1- (3- (2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) проп-2-инил) карбамид;

2- ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-фторбензил) -5- (3- (2- (2-метоксиэтокси) этокси) проп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(4-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (3-феноксипроп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-фторбензил) -5- (6-морфолино-6-

оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) - он;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N- (2-метоксиэтил) гекс-5-инамид;

2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (7-морфолино-7-оксогепт-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) - он;

2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (5-морфолино-5-оксопент-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) - он;

2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - ((5-метилпиразин-2-ил) метил) -5 - (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) - он;

2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (6-оксо-6-(пиперидин-1-ил) гекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) - он;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N,N-диэтилгекс-5-инамид;

7 - (2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) гепт-6-иновая кислота;

2-Ацетамидо-N- (3 - (2 - ((4-амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) проп-2-ин-1-ил) ацетамид;

2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (3-метокси-5 - (трифторметил) бензил) -5 - (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) - он;

2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (бензо [b] тиофен-2-илметил) -5 - (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) - он;

2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-фтор-3-метоксибензил) -5 - (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) - он;

3 - ((2 - ((4-амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5 - (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) -4-

оксохиназолин-3 (4H) -ил) метил) метилбензоат;

2- ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- ((1-метил-1H-пиразол-4-ил) метил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (бензофуран-5-илметил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- ((2-метилтиазол-4-ил) метил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил) -6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5-(6-(4-морфолинопиперидин-1-ил) -6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

5-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил) -6-оксогекс-1-ин-1-ил) -2-((4-амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

N-(4-(2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) бут-3-ин-1-ил) морфолин-4-карбоксамид;

5-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил) -6-оксогекс-1-ин-1-ил) -2-((4-амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

N-(4-(2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) бут-3-ин-1-ил) морфолин-4-карбоксамид;

2- ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-(5-(бис(2-метоксиэтил) амино) пент-1-инил) -3-(2-хлорбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-циклопентилгекс-5-инамид;

6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-

d] пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) гекс-5-инамид;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-(2-морфолиноэтил) гекс-5-инамид;

2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -5-(6-(4-(2-метоксиэтил) пиперазин-1-ил) -6-оксогекс-1-инил) хиназолин-4(3H) -он;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-(2-(диметиламино)этил) гекс-5-инамид;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-(пиридин-4-ил) гекс-5-инамид;

6-(2-(4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-(пиридин-4-ил) гекс-5-инамид;

2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -5-(6-(4-(диметиламино) пиперидин-1-ил) -6-оксогекс-1-инил) хиназолин-4(3H) -он;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N,N-бис(2-метоксиэтил) гекс-5-инамид;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил) гекс-5-инамид;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил) гекс-5-инамид;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) метил) -3-(2-хлорбензил) -4-оксо-3,4-

дигидрохиназолин-5-ил) - *N*-изопропилгекс-5-инамид;

6-(2-(4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) - *N*-изопропилгекс-5-инамид;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) - *N,N*-диметилгекс-5-инамид;

2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-оксо-6-(пирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-он;

6-(2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) - *N*-(пирролидин-3-ил)гекс-5-инамид;

2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3*H*)-он;

2-(4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3*H*)-он;

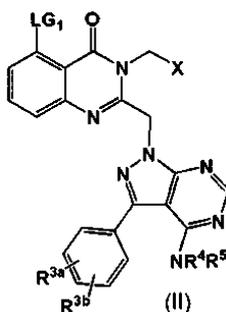
2-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3*H*)-он,

2-(4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3*H*)-он,

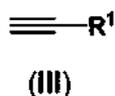
2-(4-Амино-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3*H*)-он,

или его фармацевтически приемлемую соль, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

Соединения формулы (I) могут быть получены способом, включающим введение в реакцию соединения формулы (II)



или его защищенного производного, в которой X, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и LG₁ обозначает уходящую группу, такую как галоген, в частности бром, с соединением формулы (III)



или его защищенным производным, в которой R¹ имеет значения, определенные выше для соединений формулы (I), в присутствии подходящего катализатора, органического основания и полярного апротонного растворителя, в инертной атмосфере; и в случае необходимости удаление защитной группы, с получением соединения формулы (I); и в случае необходимости превращение одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) обычными превращениями функциональных групп.

Подходящие катализаторы включают катализаторы на основе палладия, такие как бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, в присутствии йодида меди.

Подходящим полярным апротонным растворителем является DMF.

Подходящей инертной атмосферой является азот.

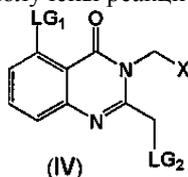
Реакция может быть осуществлена с использованием облучения, например с использованием микроволнового облучения при 120°C и мощности 200 Вт.

Удаление защитной группы с получением соединения формулы (I), где, например, R¹ обозначает H, и защитная группа представляет собой силильную группу, может быть осуществлено обработкой таким реагентом, как тетрабутиламмоний хлорид, в присутствии полярного апротонного растворителя, такого как DMF. Реакция может быть осуществлена при пониженной температуре, такой как приблизительно 0°C.

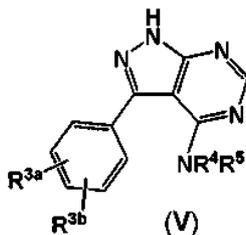
Соединения формулы (I), в которой R¹ включает группу карбоновой кислоты, могут быть превращены в другие соединения формулы (I) обычными методиками, например амидным сочетанием.

Другие примеры превращения соединения формулы (I) в другие соединения формулы (I) представлены теми соединениями формулы (I), в которых R¹ включает первичный спирт. Такие соединения могут быть превращены в соединения формулы (I), в которых R¹ включает первичный галогеналкил, и затем путем последующей реакции с первичным или вторичным амином в соединение формулы (I), в котором R¹ включает алкиламин.

Соединения формулы (II) могут быть получены реакцией соединения формулы (IV)



или его защищенного производного, в которой LG₁ и X имеют значения, определенные выше для соединений формулы (II), и LG₂ обозначает уходящую группу, например галоген, такой как хлор, с соединением формулы (V)



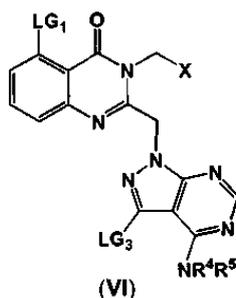
или его защищенным производным, в которой R^{3a}, R^{3b}, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), в присутствии основания, в полярном апротонном растворителе.

Подходящие защитные группы для соединений формулы (V), в которой R^{3a} является гидроксилем, включают трет-бутилдиметилсилиловый эфир.

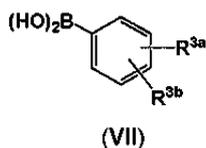
Подходящие основания включают карбонат калия.

Подходящим полярным апротонным растворителем является DMF.

Альтернативно соединения формулы (II) могут быть получены реакцией соединения формулы (VI)



или его защищенного производного, в которой LG_1 , X, R^4 и R^5 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (II), и LG_3 обозначает уходящую группу, такую как галоген, в частности йод, с соединением формулы (VII)



или его защищенным производным, в которой R^{3a} и R^{3b} имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), в присутствии подходящего катализатора на основе благородного металла, неорганического основания и полярного протонного растворителя, в инертной атмосфере; с последующим, если необходимо, удалением защитных групп от групп R^{3a} , и/или R^{3b} , и/или X.

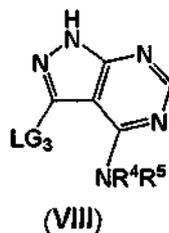
Подходящим катализатором является тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0).

Подходящим неорганическим основанием является карбонат натрия.

Подходящим полярным протонным растворителем является этанол.

Реакция может быть осуществлена при повышенной температуре, например при 85°C в течение нескольких дней, например в течение 3 дней, перед охлаждением до температуры окружающей среды.

Соединения формулы (VI) могут быть получены реакцией соединения формулы (IV) или его защищенного производного, в которой LG_1 , LG_2 и X имеют значения, определенные выше, с соединением формулы (VIII)



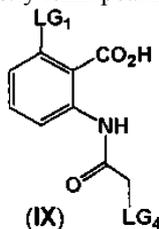
или его защищенным производным, в которой R^4 и R^5 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и LG_3 обозначает уходящую группу, например атом галогена, в частности йод. Реакцию предпочтительно проводят в полярном апротонном растворителе и в присутствии неорганического основания при температуре окружающей среды, такой как комнатная температура, и в темноте.

Подходящим неорганическим основанием является карбонат натрия.

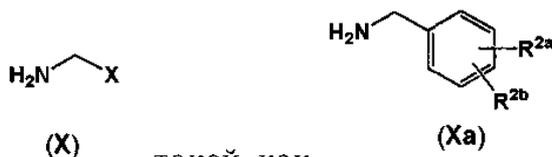
Подходящим полярным апротонным растворителем является DMF.

Соединения формулы (V), в которой R^{3a} , R^{3b} , R^4 и R^5 имеют значения, определенные выше, могут быть получены реакцией соединения формулы (VIII), в которой LG_3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные выше, с соединением формулы (VII) или его защищенным производным, в которой R^{3a} и R^{3b} имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I).

Соединения формулы (IV) могут быть получены реакцией соединения формулы (IX)



или его защищенного производного, в которой LG_1 имеет значения, определенные выше для соединений формулы (II), и LG_4 обозначает уходящую группу, например галоген, такой как хлор или гидрокси, с соединением формулы (X)



такой как или его защищенным производным, в которой X, R^{2a} и R^{2b} имеют значения, определенные выше для соединений формулы (II), в присутствии подходящего реагента, такого как тригалогенид фосфора, органического основания и неполярного растворителя.

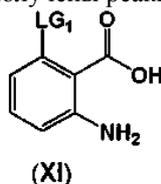
Подходящим тригалогенидом фосфора является трихлорид фосфора.

Подходящим неполярным растворителем является толуол.

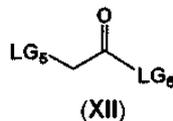
Подходящим органическим основанием является триэтиламин.

Защита гидроксила может, например, быть произведена с использованием TBDMSCI в подходящем растворителе, например DMF, в присутствии подходящего основания, такого как имидазол.

Соединения формулы (IX) могут быть получены реакцией соединения формулы (XI)



или его защищенного производного, в которой LG₁ имеет значения, определенные выше для соединений формулы (II), с соединением формулы (XII)



в которой LG₅ и LG₆ обозначают уходящие группы, например галоген, такой как хлор, в присутствии подходящего растворителя и подходящего основания.

Подходящим растворителем является толуол, и подходящим основанием является пиридин.

Защитные группы могут потребоваться для защиты химически чувствительных групп в ходе одной или более реакций, описанных выше, для гарантии эффективности процесса. Таким образом, если желательно или необходимо, промежуточные соединения могут быть защищены при помощи обычных защитных групп. Защитные группы и средства для их удаления описаны в "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, опубликовано John Wiley & Sons Inc; 4th Rev Ed., 2006, ISBN-10: 0471697540.

Новые промежуточные соединения заявлены как один аспект изобретения.

Соединения формул (III), (VII), (VIII), (X) и (XI) и (XII), как определено выше, либо являются коммерчески доступными, либо могут быть легко получены из коммерчески доступных исходных материалов с использованием обычных опубликованных методик (см., например, табл. 1).

Отбор соединений формулы (I), раскрытых здесь, осуществляли путем скрининга с использованием ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой на наличие взаимопревращаемых вращательных изомеров, иначе известных как атропизомеры. Атропизомерия является результатом затрудненного вращения вокруг простой связи, где торсионный энергетический барьер на пути свободного вращения достаточно высок для значительного замедления взаимного превращения не накладывающихся друг на друга конформеров. Аналитические и препаративные способы, раскрытые ниже, использовались для разделения отдельных атропизомеров множества раскрытых в публикациях ингибиторов РЗК, показывая, что они обычно встречаются в виде смесей стереоизомеров, обладающих очень длительным периодом полужизни (месяцы или годы) в физиологических условиях. (См. экспериментальный раздел в отношении деталей). Наличие атропизомерии представляет собой дополнительную сложность для разработки таких соединений в качестве терапевтических средств, так как отдельные стереоизомеры обычно являются чрезвычайно предпочтительными по сравнению со смесями, такими как рацематы. Анализ выбранных примеров с использованием хроматографических способов, раскрытых здесь, не предоставил какого-либо доказательства того, что соединения формулы (I) демонстрируют атропизомерию. В отсутствие дополнительных признаков, известных как дающие начало стереоизомерам, например стереогенный центр, текущее раскрытие относится к соединениям, которые предпочтительно существуют как единственные отдельные молекулы. Таким образом, соединения согласно настоящему раскрытию особенно пригодны как терапевтически активные средства в фармацевтических композициях и в лечении.

В одном аспекте соединения могут быть использованы в лечении, например, COPD и/или астмы.

Соединения РЗК, разработанные до настоящего времени, обычно предназначены для перорального введения. Обычно эта стратегия включает оптимизацию фармакокинетического профиля соединения для достижения нужной продолжительности действия. Таким образом, между дозами устанавливается и

поддерживается достаточно высокая концентрация лекарственного средства, чтобы обеспечить непрерывную клиническую выгоду. Неизбежным и часто нежелательным последствием этого подхода является то, что нецелевые ткани организма, особенно печень и кишечник, могут подвергаться действию фармакологически активных концентраций лекарственного средства.

Альтернативная стратегия состоит в разработке режимов лечения, в которых лекарственное средство вводят непосредственно в воспаленный орган (например, топическая терапия). Хотя этот подход не является подходящим для лечения всех хронических воспалительных состояний, он экстенсивно эксплуатировался в лечении заболеваний легких (астма, COPD), поражений кожи (атопический дерматит и псориаз), заболеваний носа (аллергический ринит) и желудочно-кишечных расстройств (язвенный колит).

В топической терапии желаемая эффективность может иногда достигаться за счет обеспечения пролонгированной продолжительности действия лекарственного средства и его сохранения преимущественно в целевом органе, таким образом минимизируя риски системной токсичности. Альтернативно, может использоваться подходящий состав, который создает "резервуар" активного лекарственного средства, которое становится тогда доступным для поддержания желательных эффектов. Первый подход иллюстрируется использованием антихолинэргического лекарственного средства тиотропий бромида (Spiriva HandiHaler®), который вводят топически в легкое для лечения COPD. Это соединение имеет исключительно высокое сродство с его целевым рецептором, что приводит к очень медленной скорости выведения (скорости диссоциации) и, соответственно, длительной продолжительности действия.

Согласно одному аспекту настоящего раскрытия изобретение относится к применению соединения состава в качестве ингибитора киназы PI3, например, вводимого топически в легкое.

В одном аспекте раскрытия соединения по изобретению являются особенно подходящими для топической доставки, такой как топическая доставка в легкие, в частности для лечения COPD.

Таким образом, согласно одному аспекту изобретение относится к применению соединений формулы (I) для лечения COPD и/или астмы, в частности COPD или тяжелой астмы, ингаляцией, то есть топическим введением в легкое. Предпочтительно введение в легкое позволяет реализовать у пациентов благоприятные эффекты соединений, минимизируя побочные эффекты.

В одном варианте осуществления соединения являются подходящими для сенсбилизации пациентов к лечению кортикостероидом.

Соединения по изобретению могут также быть использованы для лечения ревматоидного артрита.

Далее настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение согласно раскрытию, в случае необходимости, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

Разбавители и носители могут включать подходящие для парентерального, перорального, топического, мукозального и ректального введения и могут различаться в зависимости от пути введения.

В одном варианте осуществления композиции могут быть получены, например, для парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного или околосуставного введения, особенно в форме жидких растворов или суспензий; для перорального введения, особенно в форме таблеток или капсул; для топического, например легочного или внутриносового введения, особенно в форме порошков, носовых капель или аэрозолей, и чрескожного введения; для мукозального введения, например, через щечную, подъязычную или влагалитическую слизистую оболочку и для ректального введения, например, в форме суппозитория.

Композиции могут вводиться в стандартных лекарственных формах и могут быть получены любым из способов, известных в области фармации, например, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985).

Составы для парентерального введения могут содержать в качестве эксципиентов стерилизованную воду или солевой раствор, алкиленгликоли, такие как пропиленгликоль, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения, гидрированные нафталины и т.п.

Составы для носового введения могут быть твердыми и могут содержать эксципиенты, например лактозу или декстран, или могут быть водными или масляными растворами для использования в форме носовых капель или мерного спрея. Для буккального введения типичные эксципиенты включают сахара, стеарат кальция, стеарат магния, предварительно желированный крахмал и т.п.

Композиции, подходящие для перорального введения, могут включать один или более физиологически совместимых носителей и/или эксципиентов и могут быть в твердой или жидкой форме. Таблетки и капсулы могут быть получены со связующими, например сиропом, гуммиарабиком, желатином, сорбитом, трагакантом или поливинилпирролидоном; наполнителями, такими как лактоза, сахароза, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; лубрикантами, такими как стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния; и поверхностно-активными веществами, такими как лаурилсульфат натрия. Жидкие композиции могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например сироп сорбита, метилцеллюлоза, сахарный сироп, желатин, карбоксиметилцеллюлоза или пищевые жиры; эмульгаторы, такие как лецитин или гуммиарабик; растительные масла, такие как миндальное масло, кокосовое масло, жир печени трески или арахисовое масло; консерванты, такие как

бутилированный гидроксизол (ВНА) и бутилированный гидрокситолуол (ВНТ). Жидкие композиции могут быть инкапсулированы, например, в желатине с получением стандартной лекарственной формы.

Твердые пероральные лекарственные формы включают таблетки, твердые капсулы из двух составных частей и мягкие эластичные желатиновые (SEG) капсулы.

Сухой состав капсулы обычно включает приблизительно от 40 до 60% концентрации желатина, приблизительно от 20 до 30% концентрации мягчителя (такого как глицерин, сорбит или пропиленгликоль) и приблизительно от 30 до 40% концентрации воды. Другие материалы, такие как консерванты, красители, замутнители и ароматизаторы, также могут присутствовать. Жидкий заполняющий материал включает твердое лекарственное средство, которое было растворено, солюбилизировано или диспергировано (с суспендирующими агентами, такими как пчелиный воск, гидрированное касторовое масло или полиэтиленгликоль 4000) или жидкое лекарственное средство в носителях или комбинациях носителей, таких как минеральное масло, растительные масла, триглицериды, гликоли, многоатомные спирты и поверхностно-активные средства.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят топически в легкое. Следовательно, в одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение согласно раскрытию, в случае необходимости, в комбинации с одним или более топически приемлемых разбавителей или носителей. Топическое введение в легкое может быть осуществлено при помощи состава аэрозоля. Составы аэрозоля обычно включают активный ингредиент, суспендированный или растворенный в подходящем аэрозольном пропелленте, таком как хлорфторуглерод (CFC) или гидрофторуглерод (HFC). Подходящие пропелленты CFC включают трихлорфторметан (пропеллент 11), дихлортетрафторметан (пропеллент 114) и дихлордифторметан (пропеллент 12). Подходящие пропелленты HFC включают тетрафторэтан (HFC-134a) и гептафторпропан (HFC-227).

Пропеллент обычно составляет от 40 до 99,5%, например от 40 до 90% от общей массы всей композиции для ингаляции. Состав может включать эксципиенты, включая совместные растворители (например, этанол) и поверхностно-активные вещества (например, лецитин, сорбитан триолеат и т.п.). Составы аэрозоля упаковываются в канистры, и подходящая доза выдается посредством дозирующего клапана (например, поставляемого Bespak, Valois или 3M).

Топическое введение в легкое может также быть осуществлено при помощи неаэрозольного состава, такого как водный раствор или суспензия. Он может вводиться посредством небулайзера. Топическое введение в легкое может также быть осуществлено при помощи сухого порошкового состава. Сухой порошок содержит соединение согласно раскрытию в тонкораздробленной форме, обычно с массовым средним диаметром (MMAD) 1-10 мкм. Состав обычно содержит топически приемлемый разбавитель, такой как лактоза, обычно имеющий большую величину частиц, например массовый средний диаметр (MMAD) 100 мкм или больше. Примеры сухих порошковых систем доставки включает SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS, SKYENHALER, ACCUHALER и CLICKHALER.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению в форме измельченного сухого порошкового состава, например, включающего лактозу подходящей марки, заполненного в устройство, такое как DISKUS.

Соединения согласно раскрытию имеют терапевтическую активность. В следующем аспекте настоящее изобретение относится к соединению согласно раскрытию для применения в качестве лекарственного средства.

Соединения согласно раскрытию могут также быть использованы в лечении респираторных нарушений, включая COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астму, детскую астму, муковисцидоз, саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, аллергический ринит, ринит, синусит, особенно астму, хронический бронхит и COPD.

Соединения согласно раскрытию могут также ресенсибилизировать состояние пациента к лечению кортикостероидом, когда состояние пациента стало устойчивым к нему.

Одно или более соединений согласно раскрытию могут демонстрировать противовирусную активность и оказаться полезными в лечении вирусных обострений астмы и/или COPD.

Соединения согласно настоящему раскрытию могут также быть использованы в профилактике, лечении или облегчении заболеваний, вызванных вирусом гриппа, риновирусом и/или респираторным синцитиальным вирусом.

Также ожидается, что соединения согласно раскрытию могут быть использованы в лечении некоторых состояний, которые могут излечиваться топической или местной терапией, включая аллергический конъюнктивит, конъюнктивит, аллергический дерматит, контактный дерматит, псориаз, язвенный колит, воспаление суставов, вторичное по отношению к ревматоидному артриту или остеоартриту.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I), как считается, являются пригодными для использования в лечении гепатита С и/или ВИЧ при введении подходящим путем. Подходящие пути введения могут включать пероральную, внутривенную инъекцию или инфузию.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) для лечения гепатита С доставляют в кровь перед ее поступлением в печень.

Также ожидается, что соединения согласно раскрытию могут быть использованы в лечении некото-

рых других состояний, включая ревматоидный артрит, панкреатит, кахексию, ингибирование роста и метастаза опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак желудка, колоректальный рак и злокачественную меланому.

Таким образом, в следующем аспекте настоящее изобретение относится к соединению, как описано здесь, для применения в лечении одного или более вышеупомянутых состояний.

В следующем аспекте, настоящее изобретение относится к применению соединения, как описано здесь, для получения лекарственного средства для лечения одного или более вышеупомянутых состояний.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения вышеупомянутых состояний, который включает введение пациенту эффективного количества соединения согласно раскрытию или его фармацевтической композиции.

Соединения, описанные здесь, могут также использоваться в получении лекарственного средства для лечения одного или более идентифицированных выше заболеваний.

Слово "лечение" охватывает как профилактику, так и терапевтическое лечение.

Соединение согласно раскрытию может также вводиться в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, например активными ингредиентами, подходящими для лечения вышеупомянутых состояний. Например, возможные комбинации для лечения респираторных нарушений включают комбинации со стероидами (например, будезонидом, беклометазон дипропионатом, флутиказон пропионатом, мометазон фууроатом, флутиказон фууроатом), β -агонистами (например, тербуталином, салбутамолом, салметеролом, формотеролом, индакатеролом) и/или ксантинами (например, теофиллином), мускариновыми антагонистами (например, ипратропиум) и/или ингибитором р38 MAP киназы.

В одном варианте осуществления соединение согласно раскрытию вводят в комбинации с противовирусным агентом, например ацикловиром, тамифлю, реленца или интерфероном.

В одном варианте осуществления комбинация активных ингредиентов содержится в совместном составе.

В одном варианте осуществления комбинацию активных ингредиентов просто вводят совместно.

Экспериментальный раздел

Аббревиатуры.

Аббревиатуры, используемые здесь, имеют значения, определенные ниже в таблице. Любые аббревиатуры, имеющиеся в тексте, которые не были определены, имеют общепринятое значение.

AcOH - ледяная уксусная кислота,

Водн. - водный,

Ac - ацетил,

АТФ - аденозин-5'-трифосфат,

BALF - бронхоальвеолярная промывная жидкость,

Wos - трет-бутоксикарбонил,

Ушир. - уширенный,

BSA - бычий сывороточный альбумин,

CDI - 1,1-карбонилдиимидазол,

COPD - хроническая обструктивная болезнь легких,

D - дублет,

DCM - дихлорметан,

DIAD - диизопропилазидкарбоксилат,

DIBAL-H - диизобутилалюминий гидрид,

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,

DMF - N,N-диметилформамид,

DMCO - диметилсульфоксид,

dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен,

EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид,

(ES⁺) - ионизация с электрораспылением, положительный режим,

Et - этил,

Et₂O - простой диэтиловый эфир,

Et₃N - триэтиламин,

EtOH - этанол,

EtOAc - этилацетат,

FACS - сортировка флуоресцентно-активированных клеток,

FCS - зародышевая телячья сыворотка,

г - грамм(ы),

HOBT - 1-гидроксibenзотриазол,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

ВЭЖХ-MS - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией,

ч - час(ы),

HRP - пероксидаза хрена,
 i-n - интраназальное,
 i-t - интратрахеальное,
 KHMDS - гексаметилдисилазан калия,
 мкл - микролитр(ы),
 LPS - липополисахарид,
 мкМ - микромоль,
 мкм - микрометр,
 М - моль,
 (M+H)⁺ - протонированный молекулярный ион,
 Ме - метил,
 MeOH - метанол,
 MeOD - дейтерийсодержащий метанол,
 мг - миллиграмм(ы),
 МГц - мегагерц,
 мин - минута(минуты),
 мл - миллилитр(ы),
 мМ - миллимоль,
 мм - миллиметр,
 ммоль - миллимоль,
 МТТ - 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид,
 m/z - отношение масса-заряд,
 нг - нанограмм,
 нМ - наномоль,
 нм - нанометр,
 NMP 1-метилпирролидин-2-он (N-метил-2-пирролидон),
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс (спектроскопия),
 PBS - фосфатный буферный солевой раствор,
 Pd₂(dba)₃ - трис(добензилиденацетон)дипалладий(0),
 Ph - фенил,
 PIP2 - фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат,
 PIP3 - фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфат,
 PMA - форбол мириститат ацетат,
 Po - пероральное введение,
 PPh₃ - трифенилфосфин,
 PyBOP® - (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат,
 Q - квартет,
 Quin - квинтет,
 R^t - время удерживания,
 RT - температура окружающей среды,
 RP-ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография с обратной фазой,
 S - синглет,
 SCX - катионообменная смола на твердой подложке,
 SDS - додецилсульфат натрия,
 T - триплет,
 TBAF - тетрабутиламмоний фторид,
 TBDMSCl - трет-бутилдиметилсилилхлорид,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 THF - тетрагидрофуран,
 TLC - тонкослойная хроматография,
 TMB - 3,3',5,5'-тетраметилбензидин,
 TNFα - фактор некроза опухоли альфа,
 TR-FRET - резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением,
 Об. - объем,
 VT - переменная температура,
 Вт - ватт.
 Общие процедуры.

Промежуточные соединения и полученные на заказ химические строительные блоки, не доступные из коммерческих источников, были получены согласно процедурам, раскрытым здесь, или с использованием описанных в литературе способов. Все другие исходные материалы и растворители (качества ВЭЖХ) были получены из коммерческих источников и использовались без дальнейшей очистки. Где это

указано, реакционные среды дегазировали, пропуская через них поток азота в течение по меньшей мере 10 мин. Микроволновые реакции осуществляли, используя сфокусированные микроволновые приборы SEM Discover или Explorer. Органические растворы высушивали, используя сульфат магния или сульфат натрия. Флэш-хроматографию проводили, используя минимум 20 мас.эquiv. силикагеля с колонкой SiliCycle SiliaFlash® P60 (230-400 меш) или Biotage Isololute SPE, предварительно заполненной Flash Si II.

Аналитические методы.

Анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) осуществляли на Kieselgel 60 с планшетами с флуоресцентным индикатором УФ254 и визуализировали, используя УФ-свет, или окрашивали стандартными растворами для окрашивания для TLC или йодом.

Аналитическая высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией.

Все образцы анализировали обычным образом с помощью ВЭЖХ-МС, используя аппаратуру и условия, описанные ниже. Если не указано иное, конечное соединение подвергали анализу, используя способ В, и промежуточные звенья были проанализированы, используя способ А.

Способ А осуществляли на системах Agilent HP1 100 и Shimadzu 2010, используя колонки с обратной фазой Atlantis dC18 (5 мкм, 2,1×50 мм), градиент 5-100% В (А = вода/0,1% муравьиной кислоты, В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) за 3 мин, объем инъекции 3 мкл, поток = 1,0 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм, используя УФ-детектор двойной длины волны Waters 2487 или систему Shimadzu 2010. Масс-спектры получали в диапазоне m/z от 150 до 850 на частоте отбора пробы 2 сканирования в секунду, используя Waters ZMD, или в диапазоне m/z от 100 до 1000 на частоте отбора пробы 2 Гц, используя ионизацию с электрораспылением, с помощью системы Shimadzu 2010 LC-MS.

Способ В осуществляли на системах Agilent HP1 100 и Shimadzu 2010, используя колонки с обратной фазой Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1×100 мм), градиент 5-100% В (А вода/0,1% муравьиной кислоты, В = ацетонитрил/0,1% муравьиной кислоты) за 7 мин, объем инъекции 3 мкл, поток = 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм, используя светодиодную матрицу Waters 2996, или на системе Shimadzu 2010. Масс-спектры получали в диапазоне m/z от 150 до 850 на частоте отбора пробы 2 сканирования в секунду, используя Waters ZQ, или в диапазоне m/z от 100 до 1000 на частоте отбора пробы 2 Гц, используя ионизацию с электрораспылением, с помощью системы Shimadzu 2010 LC-MS.

Способ С осуществляли на системах Agilent HP1100, используя колонки с обратной фазой Phenomenex Gemini dC18 (3 мкм, 2,0×50 мм), градиент 1-100% В (А=2 мМ бикарбоната аммония pH10, В = ацетонитрил) за 3,5 мин, объем инъекции 3 мкл, поток = 1,0 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм, используя УФ-детектор двойной длины волны Waters 2487 или светодиодную матрицу Waters 2996. Масс-спектры получали в диапазоне m/z от 150 до 850 на частоте отбора пробы 2 сканирования в секунду, используя Waters ZMD или Waters ZQ.

Способ D осуществляли на системах Agilent HP1200, используя колонки Agilent Extend C18 (1,8 мкм, 4,6×30 мм) при 40°C и объемной скорости потока 2,5-4,5 мл мин⁻¹, элюируя с градиентом H₂O-MeCN, содержащим 0,1% об./об. муравьиной кислоты, в течение 4 мин. Информация градиента: 0-3,00 мин, изменение от 95% H₂O-5% MeCN до 5% H₂O-95% MeCN; 3,00-3,01 мин, поддержание при 5% H₂O-95% MeCN, объемная скорость потока увеличилась до 4,5 мл/мин⁻¹; 3,01-3,50 мин поддержание при 5% H₂O-95% MeCN; 3,50-3,60 мин возвращение к 95% H₂O-5% MeCN; объемная скорость потока уменьшилась до 3,50 мл/мин⁻¹; 3,60-3,90 мин поддержание при 95% H₂O-5% MeCN; 3,90-4,00 мин поддержание при 95% H₂O-5% MeCN, объемная скорость потока уменьшилась до 2,5 мл/мин⁻¹. УФ-детекцию осуществляли при 254 нм, используя детектор переменной длины волны Agilent G1314B. Масс-спектры получали в диапазоне m/z от 60 до 2000 на частоте отбора пробы 1,6 с/цикл с использованием Agilent G1956B.

Аналитическую ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой осуществляли, используя колонки Daicel (5 мкм × 5 см × 4,6 мм), содержащие одну из следующих стационарных фаз: Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Chiralcel OJ-H и Chiralpak AS-H. Использовали объемную скорость потока 1 мл/мин, элюируя в изократических условиях за 6-20 мин с использованием одной из следующих мобильных фаз: 70:30 гептан:IPA (об./об.), 85:15 гептан:EtOH (об./об.), 50:50 MeOH:EtOH (об./об.) и ацетонитрил; УФ-детекцию использовали при 254 нм. Каждая из этих мобильных фаз совместима с наполнителями колонки, упомянутыми выше, что обеспечивает шестнадцать различных сочетаний растворителей и стационарных фаз. Модификаторы, такие как триэтиламин (0,1%), муравьиная кислота (0,1%), могут быть добавлены для улучшения разрешения.

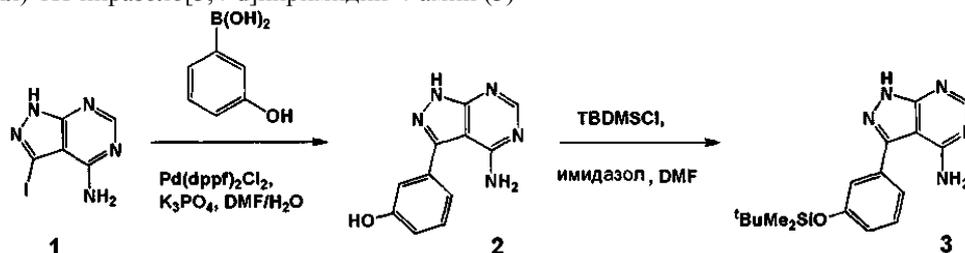
Полупрепаративную ЖХ-УФ с хиральной стационарной фазой осуществляли на препаративной модульной системе Gilson, используя полупрепаративную колонку Daicel Chiralpak AD (10 мм, 20×250 мм) и объемную скорость потока 18 мл/мин, элюируя изократическим способом в течение 20 мин, используя 70:20 гептан:IPA и 0,1% триэтиламина, с использованием объема инъекции 1,0 мл. УФ-спектры регистрировали и фракции анализировали на аккумуляцию при 215 нм с УФ-детектором Gilson 119.

Данные интегрировали и представляли с использованием программного обеспечения OpenLynx и OpenLynx Browser или программного обеспечения Shimadzu PsiPort.

¹H ЯМР спектроскопия: спектры получали на спектрометре Bruker DPX 250 МГц, Bruker Avance III 400 МГц или Bruker DRX 500 МГц, используя остаточные протонированные резонансы дейтеризованно-

го растворителя в качестве внутреннего стандарта.

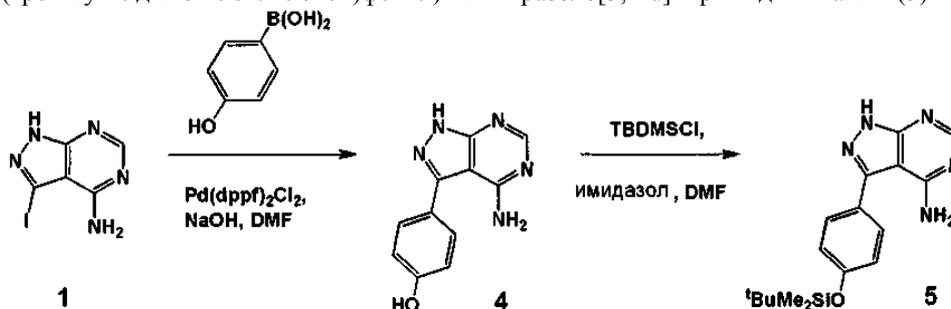
Получение некомерческих промежуточных соединений 3-(3-(трет-бутилдиметилсилил-окси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3)



К перемешиваемой суспензии 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1) (8,22 г, 31,5 ммоль), 3-фенолбороновой кислоты (13,0 г, 94,5 ммоль) и фосфата калия (10,0 г, 47,3 ммоль) в дегазированной смеси DMF/вода (3:2, 140 мл) добавляли [dppf] дихлорид палладия (II) (13,0 г, 15,7 ммоль). Реакционную смесь промывали азотом, нагревали при 120°C в течение 2 ч и затем давали охладиться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и водным раствором соляной кислоты (2M, 500 мл) и полученную суспензию фильтровали. Фильтрат экстрагировали водным раствором соляной кислоты (2M, 2×500 мл). Объединенные водные экстракты подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната натрия до pH 10. Образовавшийся осадок фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенные органические экстракты высушивали, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая твердое вещество серого цвета. Все твердые материалы, полученные в ходе процедуры обработки, объединяли и растирали с DCM, получая 3-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенол (2) (6,04 г, 84%) в форме твердого вещества серого цвета: m/z 228 (M+H)⁺ (ES⁺).

К перемешиваемому раствору соединения (2) (4,69 г, 20,66 ммоль) и имидазола (2,10 г, 30,99 ммоль) в сухом DMF (100 мл) добавляли TBDMSCl (4,70 г, 30,99 ммоль). Через 16 ч добавляли дополнительные аликвоты имидазола (2,10 г, 30,99 ммоль) и TBDMSCl (4,70 г, 30,99 ммоль) и смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×200 мл), высушивали, фильтровали и объем уменьшали приблизительно до 100 мл упариванием в вакууме. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали гептаном (50 мл), получая целевое соединение (3) (6,05 г, 85%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета: m/z 343 (M+H)⁺ (ES⁺).

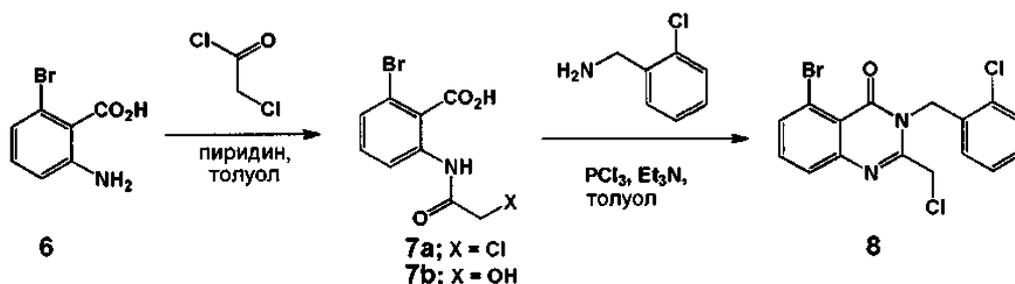
3-(4-(трет-Бутилдиметилсилилокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5)



К перемешиваемой суспензии 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1) (10,0 г, 38,4 ммоль), [dppf] дихлорида палладия (II) (1,37 г, 1,92 ммоль) и 4-фенолбороновой кислоты (15,8 г, 115,2 ммоль) в DMF (90 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1M, 76,0 мл, 76,8 ммоль). Реакционную смесь промывали азотом и нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и разбавляли водой (200 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали водой (200 мл) и затем DCM, пока фильтрат не становился бесцветным, получая 4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенол (4) (5,25 г, 60%) в форме твердого вещества коричневого цвета: m/z 228 (M+H)⁺ (ES⁺).

К перемешиваемому раствору соединения (4) (5,25 г, 23,1 ммоль) и имидазола (3,85 г, 57,8 ммоль) в сухом DMF (70 мл) добавляли TBDMSCl (4,19 г, 27,7 ммоль). Через 16 ч добавляли дополнительные аликвоты имидазола (1,93 г, 28,9 ммоль) и TBDMSCl (2,10 г, 13,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (200 мл) и гептаном (300 мл), получая целевое соединение (5) (7,31 г, 93%) в форме твердого вещества коричневого цвета: m/z 344 (M+H)⁺ (ES⁺).

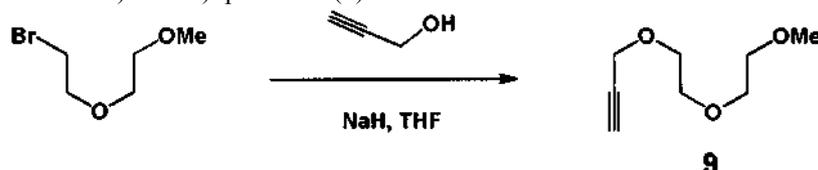
5-Бром-3-(2-хлорбензил)-2-(хлорметил)хиназолин-4(3H)-он (8)



К перемешиваемому раствору 2-амино-6-бромбензойной кислоты (6) (3,06 г, 14,2 ммоль) в толуоле (75 мл), охлажденному до 0°C в ванне со льдом, добавляли пиридин (0,60 мл, 7,10 ммоль), затем раствор хлорацетил хлорида (2,26 мл, 28,4 ммоль) в толуоле (75 мл) по каплям за 1 ч. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и нагревали при 115°C в течение 3 ч и затем давали охладиться до температуры окружающей среды. Объем растворителя уменьшали наполовину упариванием в вакууме. После отстаивания в течение ночи продукт осаждали и собирали фильтрацией, получая 2-бром-6-(2-хлорацетиламино)бензойную кислоту (7a) (1,44 г) в форме твердого вещества белого цвета: m/z 290/292 (M+H)⁺ (ES⁺). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток растирали со смесью этанол/гептан, получая 2-бром-6-(2-гидроксиацетиламино)бензойную кислоту (7b) (1,02 г, объединенный выход 59%): m/z 274/276 (M+H)⁺ (ES⁺). Как 7a, так и 7b может использоваться без дальнейшей очистки на следующей стадии.

К перемешиваемой смеси соединения (7a) (7,50 г, 27,4 ммоль), 2-хлорбензиламина (5,00 мл, 41,05 ммоль) и триэтиламина (5,70 мл, 41,1 ммоль) в толуоле (250 мл) добавляли по каплям за 1 ч раствор трихлорида фосфора (2,60 мл, 30,1 ммоль) в толуоле (250 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 24 ч, после чего горячий раствор декантировали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с пропан-2-олом (50 мл), получая целевое соединение (8) (6,41 г, 59%) в форме твердого вещества желтого цвета: m/z 397/399 (M+H)⁺ (ES⁺).

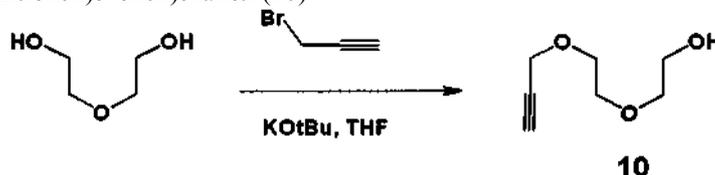
3-(2-(2-Метокситокси)этокси)проп-1-ин (9)



К перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (3,12 г, 78,0 ммоль) в THF (100 мл), охлажденной до 5°C в ванне со льдом, добавляли по каплям раствор пропаргилового спирта (4,60 г, 78,0 ммоль) в THF (20 мл). Смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин и затем давали нагреться до температуры окружающей среды и обрабатывали по каплям 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этаном (7,00 мл, 52,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали простым диэтиловым эфиром (2×100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 30%-ным EtOAc в гептане, получая целевое соединение (9) (250 мг, 9%) в форме бесцветного масла:

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ: 4,18 (2H, дд), 3,66-3,69 (2H, м), 3,60-3,66 (4H, м), 3,52-3,56 (2H, м), 3,36 (3H, с), 2,84 (1H, т).

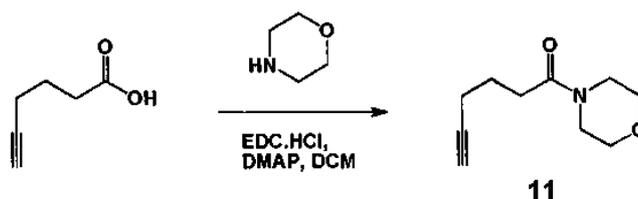
2-(2-(Проп-2-инилокси)этокси)этанол (10)



К перемешиваемой суспензии трет-бутоксид калия (1,06 г, 9,42 ммоль) в THF (300 мл), охлажденной до 0°C в ванне со льдом, добавляли раствор 2,2'-диэтанолгликоля (4,60 г, 78,0 ммоль) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем давали нагреться до температуры окружающей среды и обрабатывали по каплям бромидом пропаргила (1,68 мл 80%-го раствора в толуоле, 11,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и разбавляли соевым раствором и водой (5:1, 50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические экстракты высушивали, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 25-60%-ным EtOAc в гептане, получая целевое соединение (10) (410 мг, 30%) в форме желтого масла:

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ: 2,22 (1H, с), 2,45 (1H, т), 3,58-3,66 (2H, м), 3,67-3,79 (6H, м), 4,22 (2H, д).

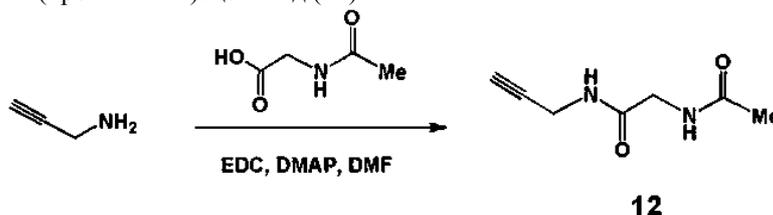
1-Морфолиногекс-5-ин-1-он (11)



К раствору гекс-5-иновой кислоты (500 мг, 4,46 ммоль), DMAP (27 мг, 0,23 ммоль) и гидрохлорида EDC (940 мг, 4,90 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли морфолин (391 мкл, 4,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем разбавляли DCM (50 мл). Полученный раствор промывали водой (3×10 мл), соевым раствором (10 мл) и водным раствором соляной кислоты (2М, 2×20 мл) и затем высушивали, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение (11) (808 мг, 100%) в форме желтого масла:

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 3,65-3,71 (4H, м), 3,63 (2H, д), 3,45-3,54 (2H, м), 2,46 (2H, т), 2,26-2,33 (2H, м), 1,98 (1H, т), 1,88 (2H, квинтет).

2-Ацетидамо-N-(проп-2-инил)ацетидамо (12)

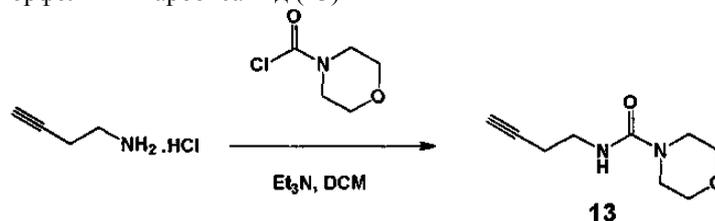


К раствору N-ацетилглицина (200 мг, 1,71 ммоль), DMAP (11 мг, 0,09 ммоль) и гидрохлорида EDC (360 мг, 1,88 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли пропаргиламин (109 мкл, 1,71 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя от 0 до 5% метанола в DCM, получая целевое соединение (12) (218 мг, 83%) в форме твердого вещества белого цвета:

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 2,07 (3H, с), 2,25 (1H, т), 3,95 (2H, д), 4,07 (2H, дд), 6,34 (1H, ушир. с), 6,49 (1H, ушир. с).

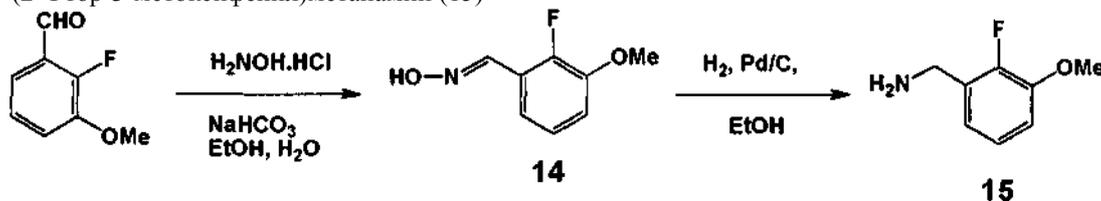
N-(бут-3-инил)морфолин-4-карбоксамид (13)



К суспензии бут-3-ин-1-амин гидрохлорида (200 мг, 1,89 ммоль) и триэтиламина (425 мкл, 3,78 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли морфолин-4-карбонилхлорид (218 мкл, 1,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем промывали водным раствором соляной кислоты (2М, 2×20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл), высушивали, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 0-100% этилацетата в гептане, получая целевое соединение (13) (164 мг, 48%) в форме твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,28 (2H, тд), 2,82 (1H, т), 3,09-3,18 (2H, м), 3,20-3,27 (4H, м), 3,48-3,57 (4H, м), 6,74 (1H, т).

(2-Фтор-3-метоксифенил)метанамин (15)

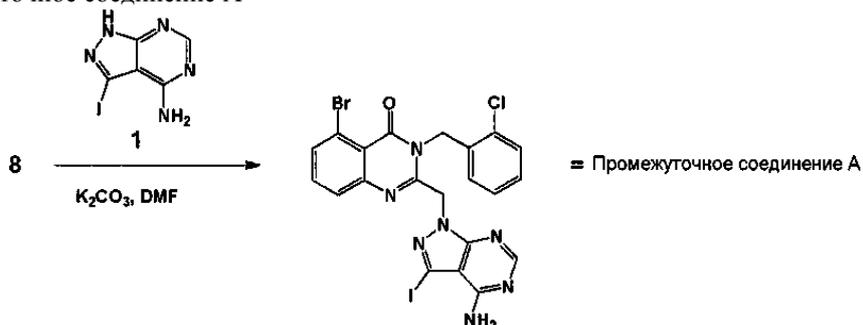


К перемешиваемому раствору гидрокарбоната натрия (2,73 г, 32,5 ммоль) в воде (50 мл) частями за 30 мин добавляли гидрохлорид гидросиламина (2,30 г, 33,2 ммоль). Полученный раствор добавляли к энергично перемешиваемой суспензии 2-фтор-3-метоксибензальдегида (5,00 г, 32,5 ммоль) в этаноле (45 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученный осадок удаляли фильтрацией и промывали водой (3×100 мл) и затем давали высохнуть на воздухе, получая 2-фтор-3-метоксибензальдегид оксим (14) (4,69 г, 85%) в форме кристаллического твердого вещества белого цвета: m/z 170 (M+H)⁺ (ES⁺).

К перемешиваемому раствору оксима (14) (1,50 г, 8,86 ммоль) в этаноле (70 мл) под азотом добавляли 10%-ный палладий на углеводе (100 мг). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит™ и затем упаривали в вакууме, чтобы удалить этанол. Полученный сырой остаток разделяли между этилацетатом (50 мл) и водным раствором соляной кислоты (2М, 50 мл). Водный слой отделяли и нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и затем повторно экстрагировали этилацетатом (70 мл), затем смесь 2-пропанола и хлороформа (1:1, 2×70 мл). Экстракты пропанола/хлороформа высушивали, фильтровали и упаривали в вакууме отдельно, получая целевое соединение (15) в двух загрузках (загрузка 1: 346 мг, 25%; загрузка 2: 370 мг, 27%) в форме твердых частиц белого цвета: m/z 156 (M+H)⁺ (ES⁺) (способ С).

2-((4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-бром-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3Н)-он.

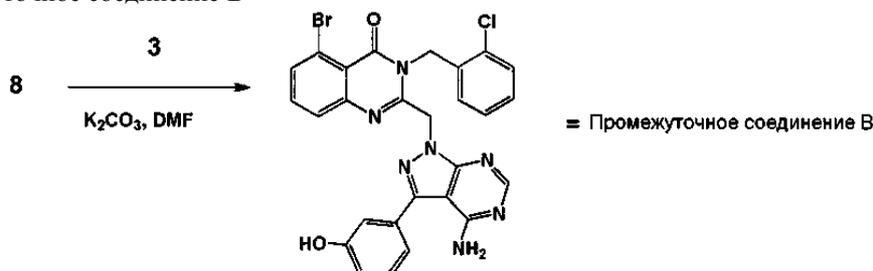
Промежуточное соединение А



К перемешиваемой смеси 5-бром-3-(2-хлорбензил)-2-(хлорметил) хиназолин-4(3Н)-она (8) (13,6 г, 30,7 ммоль) и 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1) (8,09 г, 30,7 ммоль) в DMF (300 мл) добавляли карбонат калия (6,36 г, 46,0 ммоль), и реакцию поддерживали при температуре окружающей среды в темноте в течение 24 ч. Смесь лили на воду (4,0 л) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Осадок отделяли фильтрацией и высушивали в вакууме, получая целевое соединение, промежуточное соединение А в форме бесцветного твердого вещества (18,0 г, 94%); m/z 622/624 [M+H]⁺ (ES⁺).

2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-бром-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3Н)-он.

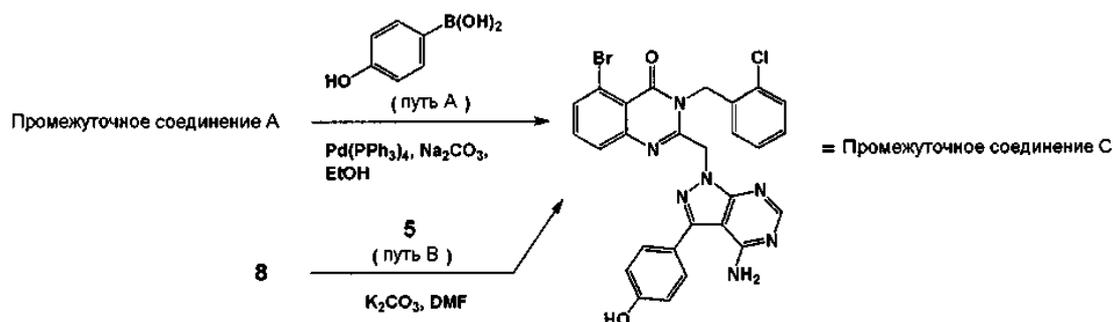
Промежуточное соединение В



К перемешиваемой смеси соединения (8) (100 мг, 0,25 ммоль) и карбоната калия (42 мг, 0,30 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли раствор соединения (3) (94 мг, 0,28 ммоль) в DMF (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Карбонат калия (3×35 мг, 0,75 ммоль) добавляли в трех частях за 30 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырой материал очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 4,5% метанола в DCM, получая целевое соединение (промежуточное соединение В) (94 мг, 64%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета: m/z 588/590 (M+H)⁺ (ES⁺) (способ В).

2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-бром-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3Н)-он.

Промежуточное соединение С



Путь А.

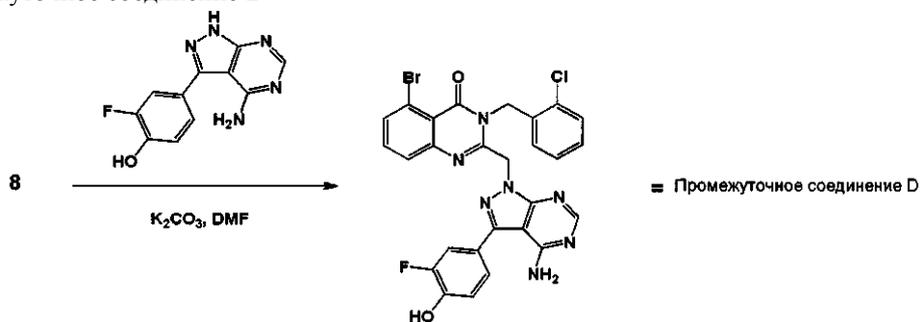
Тщательно перемолотую смесь промежуточного соединения (10,0 г, 15,3 ммоль), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (9,60 г, 33,6 ммоль), 4-гидроксифенилбороновой кислоты (4,21 г, 30,5 ммоль), и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1,32 г, 1,14 ммоль) в EtOH (300 мл) продували азотом и затем перемешивали при 85°C в течение 3 дней. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и осадок отделяли фильтрацией и промывали EtOH (100 мл). Твердое вещество повторно суспендировали в воде (100 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин, затем отделяли фильтрацией, промывали EtOH (50 мл) и высушивали в вакууме, получая целевое соединение, промежуточное соединение С, в форме твердого вещества грязно-белого цвета (4,86 г, 51%); m/z 588/590 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

Путь В.

К перемешиваемой смеси соединения (8) (100 мг, 0,25 ммоль) и карбоната калия (42 мг, 0,30 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли раствор соединения (5) (94 мг, 0,28 ммоль) в DMF (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырой материал очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 4,5% метанола в DCM, получая целевое соединение, промежуточное соединение С (82 мг, 55%), в форме твердого вещества кремового цвета: m/z 588/590 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+) (способ В).

2-((4-Амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-5-бром-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3Н)-он.

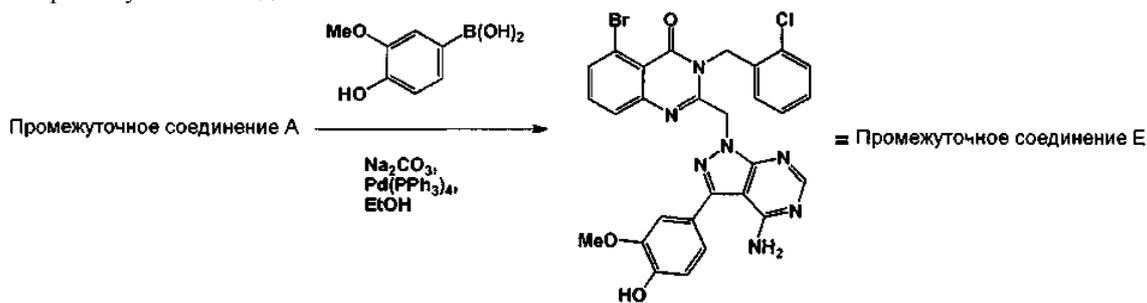
Промежуточное соединение D



К перемешиваемой смеси соединения (8) (200 мг, 0,502 ммоль) и карбоната калия (83 мг, 0,60 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли раствор 4-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-ил)-2-фторфенола (см. табл. 1 ниже) (148 мг, 0,602 ммоль) в DMF (2,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырой материал очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 5%-ным метанолом в DCM, получая целевое соединение, промежуточное соединение D (81 мг, 27%), в форме твердого вещества грязно-белого цвета: m/z 606/608 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+) (способ В).

2-((4-Амино-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-5-бром-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3Н)-он.

Промежуточное соединение E

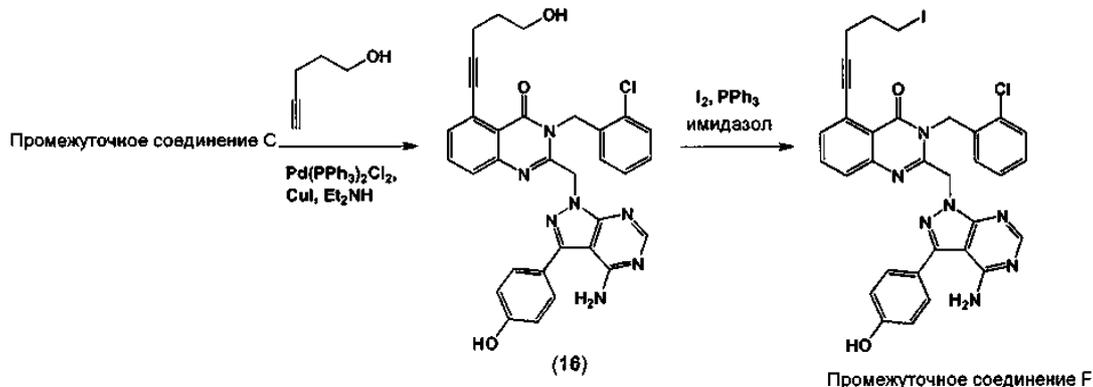


Смесь промежуточного соединения А (400 мг, 0,630 ммоль), 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (189 мг, 0,755 ммоль), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (396 мг, 1,39 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (55 мг,

0,047 ммоль) в EtOH (12 мл) очищали азотом и затем перемешивали при 85°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали и упаривали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (SiO₂, 80 г, MeOH в CH₂Cl₂, элюирование с градиентом 0-10%), получая целевое соединение, промежуточное соединение E, в форме твердого вещества светло-коричневого цвета (225 мг, 56%); m/z 618/620 (M+H)⁺ (ES⁺).

2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(5-йодпент-1-инил)хиназолин-4(3H)-он.

Промежуточное соединение F

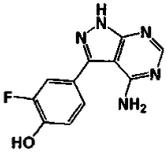
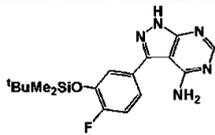
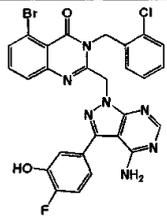
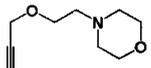
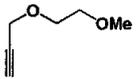
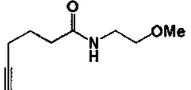
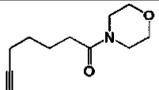
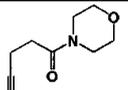
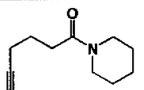


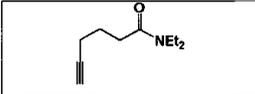
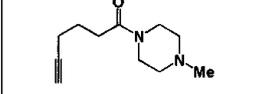
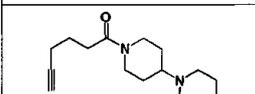
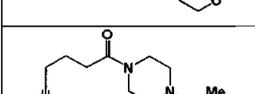
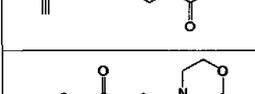
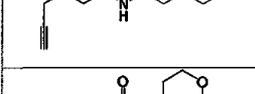
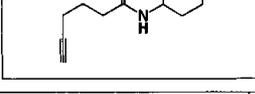
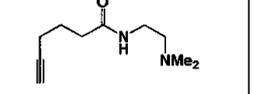
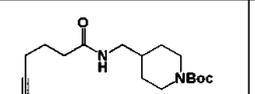
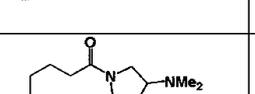
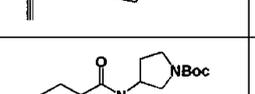
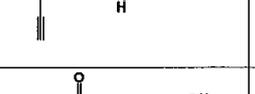
К смеси промежуточного соединения C (503 мг, 0,854 ммоль), йодида меди(I) (17 мг, 0,089 ммоль) и дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (64 мг, 0,089 ммоль) в диэтиламине (3,2 мл, 31 ммоль) добавляли пент-4-ин-1-ол (157 мкл, 1,70 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и нагревали при 60°C в течение 2,5 ч и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную смесь упаривали в вакууме и остаток растирали с EtOAc (5,0 мл) и высушивали в вакууме, получая 2-((4-амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(5-гидроксипент-1-инил)хиназолин-4(3H)-он (16) в форме твердого вещества коричневого цвета (488 мг, чистота 92%, 89%); m/z 590/592 (M+H)⁺ (ES⁺) (способ D).

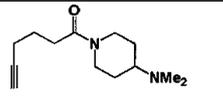
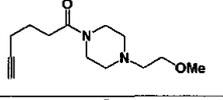
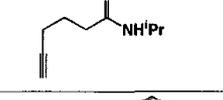
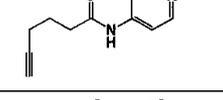
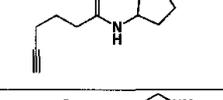
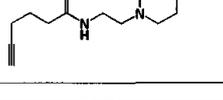
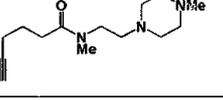
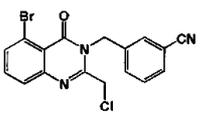
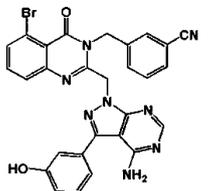
К перемешиваемой суспензии спирта (16) (162 мг, чистота 92%, 0,252 ммоль) в DCM (8,0 мл) добавляли йод (121 мг, 0,477 ммоль), трифенилфосфин (115 мг, 0,438 ммоль) и имидазол (35 мг, 0,51 ммоль) и смесь поддерживали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (SiO₂, 40 г, MeOH в DCM, элюирование с градиентом 0-10%), получая промежуточное соединение F (109 мг, 73%, чистые, 45,0%) в форме твердого вещества желтого цвета m/z 702/704 (M+H)⁺ (ES⁺) (способ D), которое использовали без дальнейшей очистки в последующих превращениях.

Дополнительные промежуточные соединения и некоммерческие строительные блоки, показанные на реакционных схемах, которые следуют далее, получали, используя процедуры, описанные выше для аналогичных производных, или способами, описанными в цитируемых литературных ссылках (табл. 1).

Некоммерческие соединения

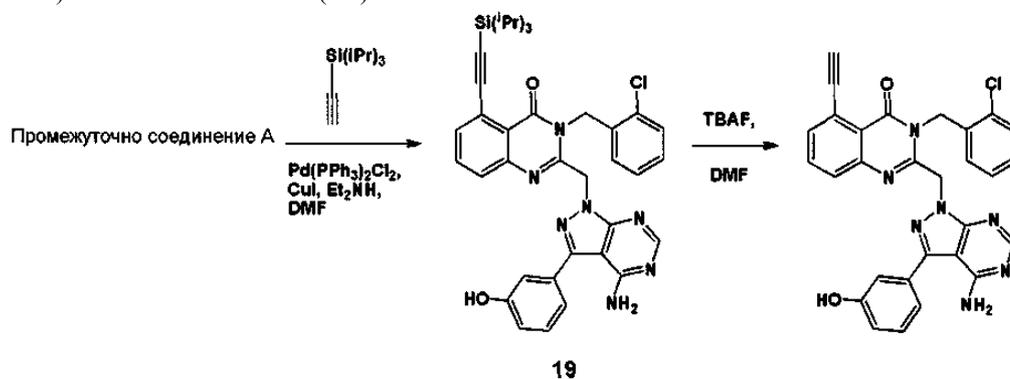
Структура	Название соединения	Литературный источник или аналогичная процедура
	4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фторфенол	Получали, используя процедуры для (1)–(4), исходя из 3-фтор-4-фенол бороновой кислоты
	3-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин	Получали, используя методологию для (1)–(2)–(3), исходя из 4-фтор-3-фенол бороновой кислоты
	2-((4-амино-3-(4-фтор-3-гидроксифенил)-5-бром-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3H)-он	Получали, используя методологию для (Промежуточного соединения D), исходя из 3-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин
	4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)морфолин	Gautier et al., <i>Annales Pharmaceutiques Francaises</i> , 1971, 29, 39-50
	3-(2-метоксиэтокси)проп-1-ин	Получали, используя процедуру для соединения (9), исходя из 2-бромэтилметилового эфира
	N-(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 2-метоксиэтанамин
	1-морфолиногепт-6-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из гепт-6-иновой кислоты
	1-морфолинопент-4-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из пент-4-иновой кислоты
	1-(пиперидин-1-ил)гекс-5-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из пиперидина

	<i>N,N</i> -диэтилгекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из диэтиламина
	1-(4-метилпиперазин-1-ил) гекс-5-ен-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 4-метилпиперазина
	1-(4-морфолинопиперидин-1-ил) гекс-5-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 4-морфолинопиперидина
	1-(4-ацетилпиперазин-1-ил) гекс-5-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 4-ацетилпиперазина
	<i>N</i> -(2-морфолиноэтил) гекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 2-морфолиноэтанамина
	<i>N</i> -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) гекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из тетрагидро-2H-пиран-4-амина
	<i>N</i> -(2-(диметиламино)этил) гекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из <i>N,N</i> -диметилаэтан-1,2-диамина
	4-(гекс-5-инамидометил) пиперидин-1- <i>трет</i> -бутил карбоксилат	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 4-(аминометил) пиперидин-1- <i>трет</i> -бутил карбоксилата
	(<i>R</i>)-1-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил) гекс-5-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -диметилпирролидин-3-амина
	3-(гекс-5-инамидо) пирролидин-1- <i>трет</i> -бутил карбоксилат	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 3-аминопирролидин-1- <i>трет</i> -бутил карбоксилата
	1-(4-(бис(2-метоксиэтил)амино)пиперидин-1-ил) гекс-5-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из бис(2-метоксиэтил)амина
	1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил) гекс-5-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 1-метил-1,4-дiazепана

	1-(4-(диметиламино) пиперидин-1-ил) гекс-5-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 4-диметилпиридина
	1-(4-(2-метоксиэтил) пиперазин-1-ил) гекс-5-ин-1-он	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 1-(2-метоксиэтил) пиперазина
	<i>N</i> -изопропилгекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из пропан-2-амина
	<i>N</i> -(пиридин-4-ил) гекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из пиридин-4-амина
	<i>N</i> -циклопентилгекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из циклопентанамина
	<i>N</i> -(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил) гекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамин
	<i>N</i> -метил- <i>N</i> -(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил) гекс-5-инамид	Получали, используя процедуру для соединения (11), из <i>N</i> -метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамин
	3-((5-бром-2-(хлорметил)-4-оксохиназолин-3(4 <i>H</i>)-ил)метил) бензонитрил, Соединение (17)	Получали, используя методологию, использованную для получения соединения (8), используя на второй стадии 3-цианобензиламин гидрохлорид
	3-((2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пирозоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-1-ил)метил)-5-бром-4-оксохиназолин-3(4 <i>H</i>)-ил)метил) бензонитрил; Соединение (18)	Получали, используя методологию, использованную для получения Промежуточного соединения В, используя Соединение (17)

Примеры соединений

Пример 1. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1*H*-пирозоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3*H*)-он



Пример 1

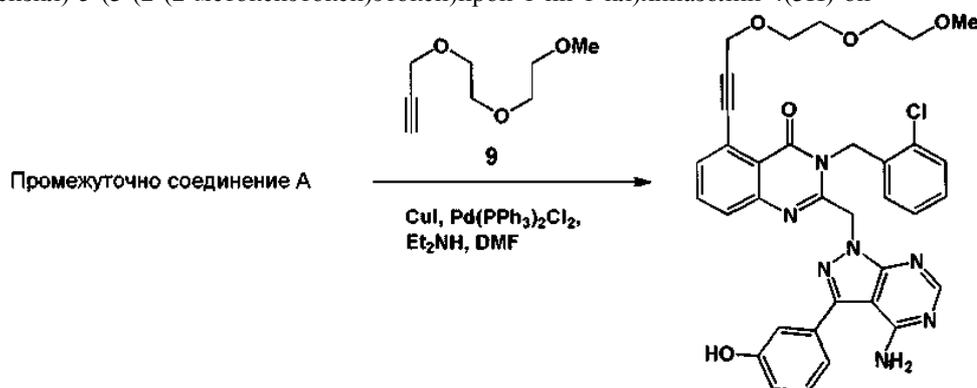
К смеси промежуточного соединения А (91 мг, 0,15 ммоль), (триизопропилсил)ацетилена (87 мкл, 0,39 ммоль), йодида меди(I) (1,8 мг, 0,01 ммоль) и диэтиламина (242 мкл, 2,31 ммоль) в дегазированном DMF (2,0 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (6,5 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и затем нагревали под микроволновым облучением (120°C, 200 Вт, СЕМ: Discover microwave) в течение 20 мин. Смесь охлаждали до температуры окру-

жающей среды, разбавляли EtOAc (3 мл) и промывали водой (1 мл). Водную фазу снова экстрагировали EtOAc (1,0 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (1,0 мл). Водную фазу снова экстрагировали EtOAc (1,0 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (1,0 мл). Водную фазу снова экстрагировали EtOAc (1,0 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2×2,0 мл) и затем высушивали, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой материал растирали с метанолом (1,0 мл) и полученное твердое вещество очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя от 0 до 50% метанола в DCM, получая 2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-((триизопропилсилил)этинил)хиназолин-4(3H)-он (19) (107 мг, 100%) в форме твердого вещества белого цвета: m/z 690/692 (M+H)⁺ (ES⁺).

К перемешиваемому раствору соединения (19) (107 мг, 0,15 ммоль) в DMF (0,50 мл) добавляли тетрабутиламмоний фторид (190 мкл 1,0M раствора в THF, 0,19 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь разбавляли водой (3,0 мл) и охлаждали до 0°C в течение 30 мин. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 4,5% метанола в DCM, получая целевое соединение, пример 1 (70 мг, 85%) в форме твердого вещества белого цвета: m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺); R^t 3,73 мин;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 4,42 (1H, с), 5,30 (2H, с), 5,77 (2H, с), 6,16 (1H, д), 6,79 (1H, т), 6,84 (1H, дд), 6,89-6,96 (2H, м), 7,04 (1H, т), 7,14 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,70 (1H, д), 7,75 (1H, д), 7,80-7,87 (1H, м), 8,18 (1H, с), 9,67 (1H, с).

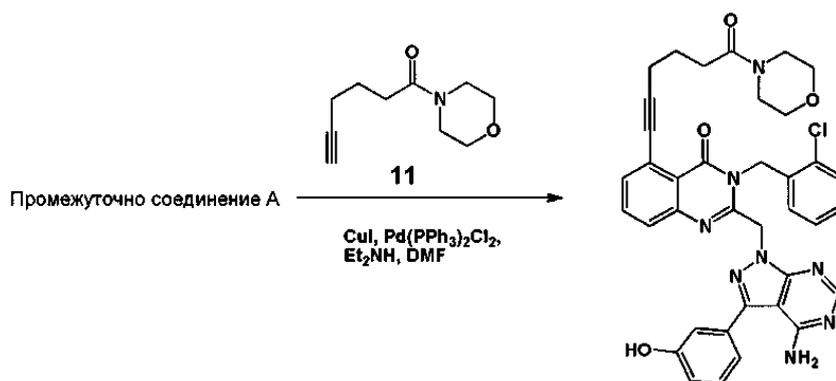
Пример 2. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)проп-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он



К смеси промежуточного соединения А (50 мг, 84,9 ммоль), ацетилена (9) (20 мг, 0,13 ммоль), йодида меди (1,0 мг, 5,09 мкмоль) и диэтиламина (133 мкл, 1,27 ммоль) в дегазированном DMF (1,0 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (3,6 мг, 5,09 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и затем нагревали под микроволновым облучением (120°C, 200 Вт, СЕМ: Discover microwave) в течение 20 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 0-8% MeOH в DCM, получая целевое соединение, пример 2 (21 мг, 36%) в форме твердого вещества оранжевого цвета: m/z 667 (M+H)⁺ (ES⁺); R^t 3,68 мин;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,19 (3H, с), 3,37 (2H, дд), 3,46 (2H, дд), 3,48-3,52 (2H, м), 3,59-3,64 (2H, м), 4,38 (2H, с), 5,30 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,16 (1H, д), 6,76-6,81 (1H, м), 6,84 (1H, дд), 6,89-6,95 (2H, м), 7,01-7,07 (1H, м), 7,13 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,67 (1H, д), 7,73 (1H, д), 7,84 (1H, т), 18,17 (1H, с), 9,66 (1H, с).

Пример 3. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он

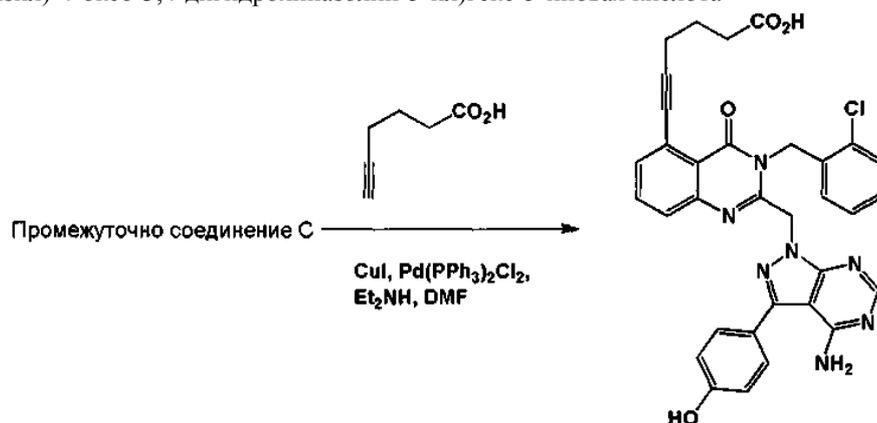


Пример 3

К смеси промежуточного соединения А (50 мг, 85 мкмоль), соединения (11) (38 мг, 212 мкмоль), йодида меди (1,0 мг, 5,1 мкмоль) и диэтиламина (133 мкл, 1,27 ммоль) в дегазированном DMF (2,0 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (4,0 мг, 5,1 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и затем нагревали под микроволновым облучением (120°C, 200 Вт, СЕМ: Discover microwave) в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 0-50% метанола в DCM, получая целевое соединение, пример 3 (31 мг, 53%) в форме твердого вещества белого цвета: m/z 689/691 ($M+H$)⁺ (ES⁺), R^t 3,63 мин;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,66-1,76 (2H, м), 2,45-2,55 (4H, м), 3,19-3,26 (2H, м), 3,28-3,36 (4H, м), 3,41-3,47 (2H, м), 5,29 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,14 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,84 (1H, д), 6,89-6,94 (2H, м), 7,03 (1H, т), 7,11 (1H, д), 7,26-7,33 (1H, м), 7,60 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,77-7,83 (1H, м), 8,18 (1H, с), 9,68 (1H, с).

Пример 4. 6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)гекс-5-иновая кислота

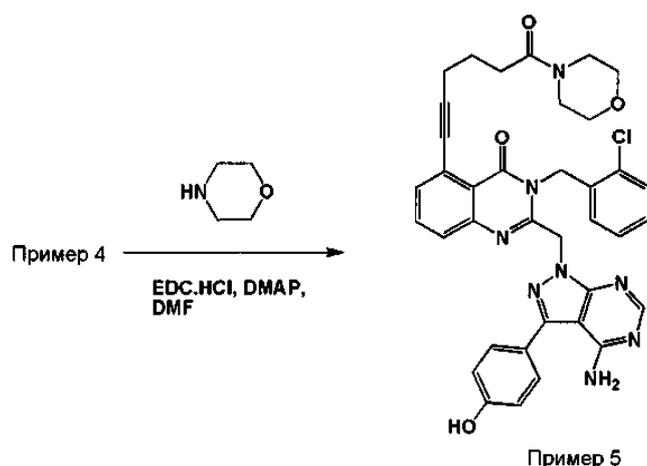


Пример 4

К смеси промежуточного соединения С (150 мг, 0,25 ммоль), гекс-5-иновой кислоты (69 мкл, 0,63 ммоль), йодида меди (3,0 мг, 0,02 ммоль) и диэтиламина (400 мкл, 3,75 ммоль) в дегазированном DMF (1,5 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (11,0 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и затем нагревали под микроволновым облучением (120°C, 200 Вт, СЕМ: Discover microwave) в течение 20 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (2,0 мл) и EtOAc (2,0 мл) и нейтрализовали 1M водным раствором соляной кислоты до pH 7. Суспензию концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 0-50% метанола в DCM, получая целевое соединение, пример 4 (22 мг, 14%) в форме твердого вещества желтого цвета: m/z 620/622 ($M+H$)⁺ (ES⁺); R^t 3,47 мин;

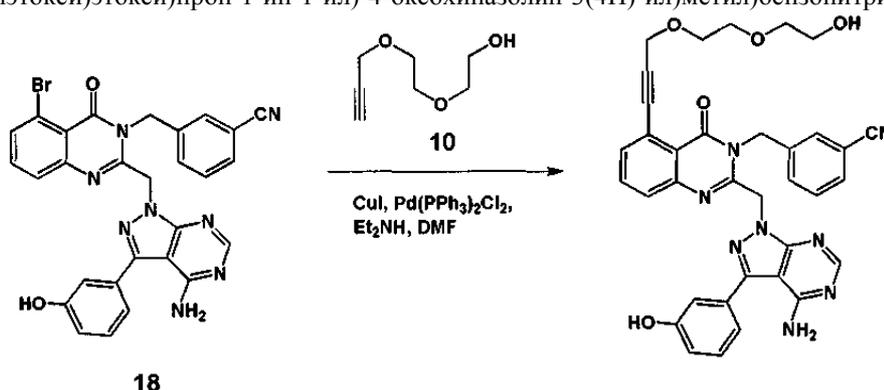
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,68-1,78 (2H, м), 2,29-2,41 (2H, м), 2,42-2,47 (2H, м), 5,29 (2H, с), 5,72 (2H, с), 6,19 (1H, д), 6,79 (1H, т), 6,88 (2H, д), 7,03 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,60 (1H, д), 7,66 (1H, д), 7,78 (1H, т), 8,16 (1H, с), 9,73 (1H, с), 12,04 (1H, с).

Пример 5. 2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он



К раствору примера 4 (16,0 мг, 26 мкмоль), 4-диметиламинопиридина (0,6 мг, 5,2 мкмоль) и гидрохлорида EDC (5,3 мг, 28 мкмоль) в DMF (0,5 мл) добавляли морфолин (2,3 мкл, 26 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем разбавляли водой (5,0 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 0-7% метанола в DCM, получая целевое соединение, пример 5 (7,0 мг, 57%) в форме твердого вещества желтого цвета: m/z 689/691 ($M+H$)⁺ (ES^+); R^1 3,54 мин; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,71 (2H, квинтет), 2,43-2,49 (2H, м), 2,52-2,55 (2H, м), 3,20-3,26 (2H, м), 3,28-3,33 (4H, м), 3,44 (2H, т), 5,28 (2H, с), 5,72 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, т), 7,10 (1H, 10 д), 7,32 (2H, д), 7,60 (1H, д), 7,67 (1H, д), 7,79 (1H, т), 8,16 (1H, с), 9,75 (1H, с).

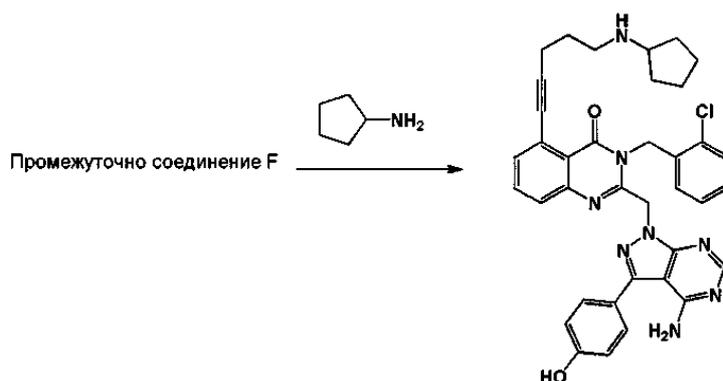
Пример 6. 3-((2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)проп-1-ин-1-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)метил)бензонитрил



К смеси арилбромида (18) (см. табл. 1 выше) (50 мг, 86 мкмоль), ацетилена (10) (31 мг, 216 мкмоль), йодида меди (1,0 мг, 5,1 мкмоль) и диэтиламина (135 мкл, 1,29 мкмоль) в дегазированном DMF (1,0 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (3,6 мг, 5,2 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и затем нагревали при микроволновом облучении (120°C, 200 Вт, SEM: Discover microwave) в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 5,5% метанола в DCM, получая целевое соединение, пример 6 (21 мг, 38%) в форме твердого вещества белого цвета: m/z 643 ($M+H$)⁺ (ES^+); R^1 (мин) 3,22;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3,37-3,40 (2H, м), 3,41-3,47 (2H, м), 3,49-3,55 (2H, м), 3,62-3,67 (2H, м), 4,40 (2H, с), 4,59 (1H, т), 5,37 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,81-6,86 (1H, м), 6,89-6,97 (3H, м), 7,18 (1H, т), 7,22 (1H, с), 7,29 (1H, т), 7,51 (1H, д), 7,63-7,68 (2H, м), 7,77-7,83 (1H, м), 8,27 (1H, ушир. с), 9,68 (1H, с).

Пример 7. 2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(5-(циклопентиламино)пент-1-инил)хиназолин-4(3H)-он



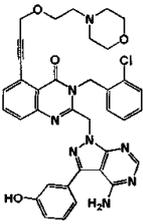
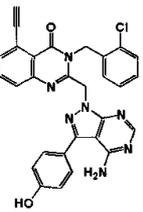
Пример 7

К суспензии промежуточного соединения F (100 мг, чистота 73%, 0,142 ммоль) в DCM (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли циклопентанамин (0,100 мл, 1,01 ммоль). Суспензию быстро растворяли и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней, затем упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (SiO₂, 12 г, MeOH в EtOAc, 0-100%, элюирование по градиенту) и сырой продукт, полученный таким образом, растирали с MeCN, получая пример 7 в форме твердого вещества желтого цвета (16 мг, 17%); R^t 1,39 мин; m/z 659/661 (M+H)⁺ (ES⁺) (способ D);

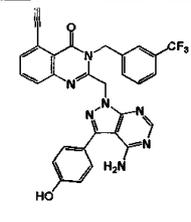
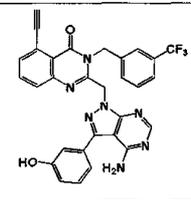
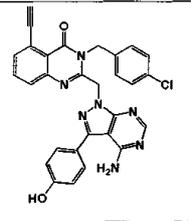
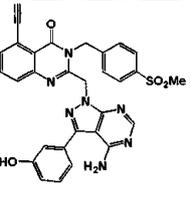
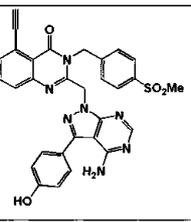
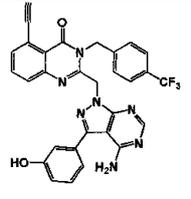
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,22 (2H, м), 1,38 (2H, м), 1,50-1,64 (6H, overlapping м), 2,46 (2H, т), 2,60 (2H, т), 2,89 (1H, квинтет), 5,29 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,15 (1H, д), 6,77 (1H, тд), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, м), 7,11 (1H, дд), 7,32 (2H, д), 7,58 (1H, дд), 7,67 (1H, дд), 7,78 (1H, м), 8,16 (1H, с), 9,77 (1H, ушир. с).

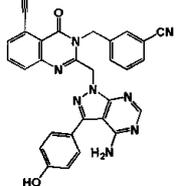
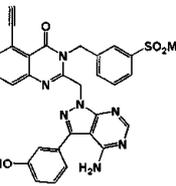
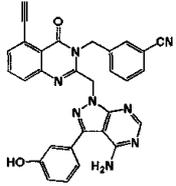
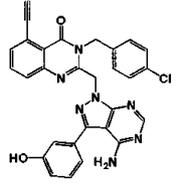
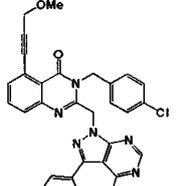
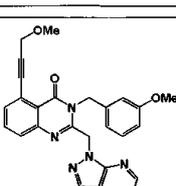
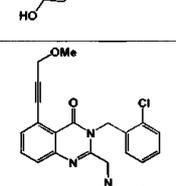
Дополнительные примеры, приведенные ниже (табл. 2), получали, используя те же самые методики синтеза, как раскрытые выше.

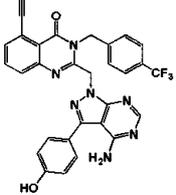
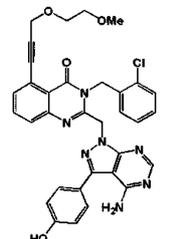
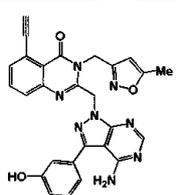
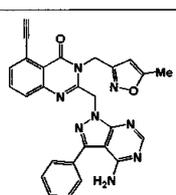
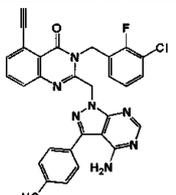
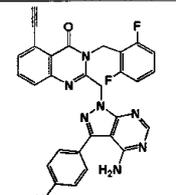
Таблица 2

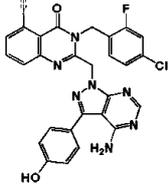
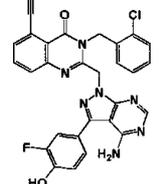
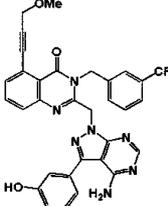
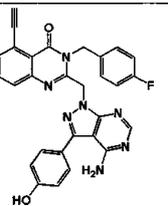
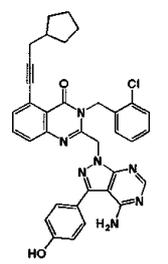
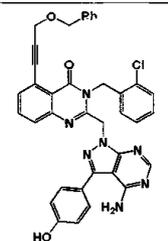
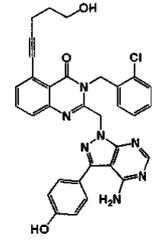
Пример No.	Структура	Название и аналитические данные
8		2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-(2-морфолиноэтокси)проп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он. R ^t 2,89 мин; m/z 677 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ: 2,31 (4H, с ушир.), 2,43 (2H, с ушир.), 3,45 (4H, т), 3,63 (2H, т), 4,37 (2H, с), 5,29 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,15 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,81-6,87 (1H, м), 6,89-6,95 (2H, м), 7,03 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,65 (1H, д), 7,70-7,77 (1H, м), 7,80-7,89 (1H, м), 8,18 (1H, с), 9,67 (1H, с).
9		2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он. R ^t 3,64 мин; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ: 4,41 (1H, с), 5,28 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,16 (1H, д), 6,77 (1H, т), 6,87 (2H, д), 6,99-7,06 (1H, м), 7,12 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,70 (1H, д), 7,75 (1H, дд), 7,80-7,87 (1H, м), 8,15 (1H, с), 9,76 (1H, с).

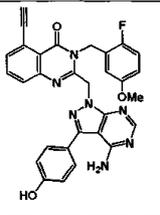
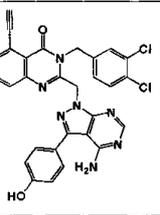
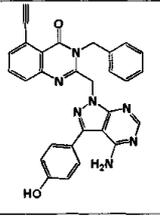
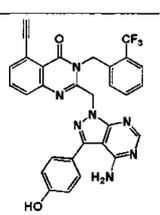
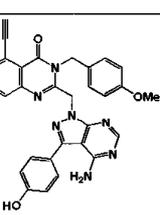
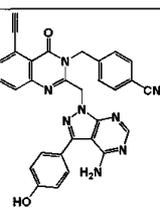
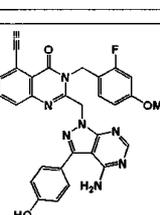
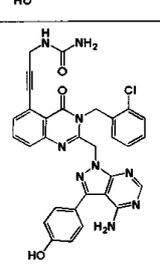
10		2-((4-Амино-3-(3-гидроксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3Н)-он. R ^t 3,73 мин; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 4,45 (1H, с), 5,36 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,70 (1H, д), 6,81-6,87 (2H, м), 6,92-6,98 (2H, м), 7,07 (1H, т), 7,11-7,19 (1H, м), 7,30 (1H, т), 7,61 (1H, д), 7,66-7,70 (1H, м), 7,75-7,81 (1H, м), 8,23 (1H, с), 9,66 (1H, с).
11		2-((4-Амино-3-(4-гидроксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3Н)-он. R ^t 3,65 мин; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 4,44 (1H, с), 5,35 (2H, с), 5,71 (2H, с), 6,69 (1H, д), 6,82 (1H, с), 6,87 (2H, д), 7,06 (1H, т), 7,11-7,17 (1H, м), 7,33 (2H, д), 7,58-7,64 (1H, м), 7,68 (1H, д), 7,75-7,82 (1H, м), 8,21 (1H, с), 9,80 (1H, с ушир.).
12		2-((4-Амино-3-(3-гидроксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(2-фторбензил)хиназолин-4(3Н)-он. R ^t 3,63 мин; m/z 518 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 4,42 (1H, с), 5,35 (2H, с), 5,78 (2H, с), 6,35 (1H, т), 6,74 (1H, т), 6,81-6,87 (1H, м), 6,87-6,97 (3H, м), 7,10 (1H, кв), 7,21-7,36 (1H, м), 7,62-7,73 (2H, м), 7,76-7,85 (1H, м), 8,19 (1H, с), 9,67 (1H, с).
13		2-((4-Амино-3-(4-гидроксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(2-фторбензил)хиназолин-4(3Н)-он. R ^t 3,54 мин; m/z 518 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 4,42 (1H, с), 5,34 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,35 (1H, т), 6,72 (1H, т), 6,84-6,93 (3H, м), 7,09 (1H, кв), 7,33 (2H, д), 7,64-7,74 (2H, м), 7,76-7,85 (1H, м), 8,17 (1H, с), 9,76 (1H, с).
14		2-((4-Амино-3-(4-гидроксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(3-метоксибензил)хиназолин-4(3Н)-он. R ^t 3,37 мин; m/z 530 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 3,60 (3H, с), 4,44 (1H, с), 5,35 (2H, с), 5,70 (2H, с), 6,34 (1H, д), 6,40 (1H, с), 6,84-6,91 (1H, м), 6,88 (2H, м), 7,00 (1H, т), 7,31-7,38 (2H, м), 7,55 (1H, д), 7,66 (1H, д), 7,75 (1H, т), 8,20 (1H, с), 9,75 (1H, с).
15		2-((4-Амино-3-(3-гидроксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(3-метоксибензил)хиназолин-4(3Н)-он. R ^t 3,48 мин; m/z 530 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 3,61 (3H, с), 4,44 (1H, с), 5,36 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,34 (1H, д), 6,40 (1H, с), 6,68 (1H, дд), 6,82-6,86 (1H, м), 6,93-6,97 (2H, м), 7,00 (1H, т), 7,31 (1H, т), 7,55 (1H, д), 7,67 (1H, д), 7,76 (1H, т), 8,22 (1H, с), 9,67 (1H, с).

16		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(3-(трифторметил)бензил)хиназолин-4(3Н)-он. R^t 3,67 мин; m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,43 (1H, с), 5,44 (2H, с), 5,72 (2H, с), 6,82-6,94 (3H, м), 7,18-7,27 (2H, м), 7,30 (2H, д), 7,43 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,67-7,71 (1H, м), 7,75-7,84 (1H, м), 8,17 (1H, с), 9,75 (1H, с).</p>
17		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(3-(трифторметил)бензил)хиназолин-4(3Н)-он. R^t 3,76 мин; m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,44 (1H, с), 5,45 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,82-6,86 (1H, м), 6,89-6,94 (3H, м), 7,22-7,27 (2H, м), 7,30 (1H, т), 7,44 (1H, д), 7,63 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,79 (1H, т), 8,20 (1H, с), 9,67 (1H, с).</p>
18		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-3-(4-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3Н)-он. R^t 3,56 мин; m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,44 (1H, с), 5,32 (2H, с), 5,70 (2H, с), 6,73 (2H, д), 6,88 (2H, д), 7,05 (2H, д), 7,33 (2H, д), 7,62 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,75-7,84 (1H, м), 8,21 (1H, с), 9,78 (1H, с ушир.).</p>
19		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(4-(метилсульфонил)бензил)хиназолин-4(3Н)-он. R^t 3,27 мин; m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 2,99 (3H, с), 4,43 (1H, с), 5,43 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,84 (1H, д), 6,89-6,99 (4H, м), 7,29 (1H, т), 7,56 (2H, д), 7,64-7,72 (2H, м), 7,77-7,85 (1H, м), 8,23 (1H, с), 9,66 (1H, с).</p>
20		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(4-(метилсульфонил)бензил)хиназолин-4(3Н)-он. R^t 3,46 мин; m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 2,99 (3H, с), 4,42 (1H, с), 5,41 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,81-6,92 (4H, м), 7,30 (2H, д), 7,52 (2H, д), 7,69 (2H, д), 7,78-7,85 (1H, м), 8,22 (1H, с), 9,77 (1H, с ушир.).</p>
21		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(4-(трифторметил)бензил)хиназолин-4(3Н)-он. R^t 3,67 мин; m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,44 (1H, с), 5,42 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,81-6,86 (1H, м), 6,86-6,90 (3H, м), 6,91 (1H, с), 7,29 (1H, т), 7,32 (2H, д), 7,68 (2H, д), 7,78-7,85 (1H, м), 8,23 (1H, с), 9,65 (1H, с).</p>

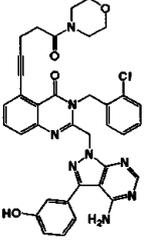
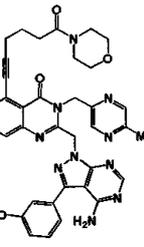
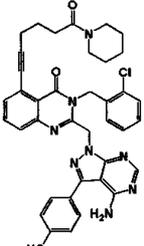
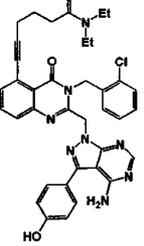
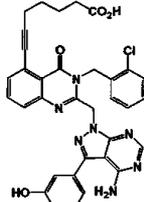
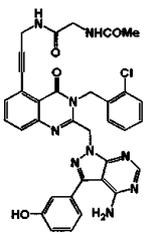
22		<p>3-((2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)метил)бензонитрил. R^t 3,30 мин; m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,43 (1H, с), 5,35 (2H, с), 5,72 (2H, с), 6,87 (2H, д), 6,95 (1H, д), 7,16 (1H, т), 7,19 (1H, с), 7,32 (2H, д), 7,49 (1H, д), 7,64-7,72 (2H, м), 7,77-7,84 (1H, м), 8,22 (1H, с), 9,76 (1H, с ушир.).</p>
23		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(3-(метилсульфонил)бензил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,2 мин; m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,16 (3H, с), 4,43 (1H, с), 5,47 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,81-6,88 (2H, м), 6,91-6,97 (2H, м), 7,25 (1H, т), 7,30 (1H, т), 7,51 (1H, с), 7,62-7,67 (2H, м), 7,69 (1H, д), 7,77-7,85 (1H, м), 8,21 (1H, с), 9,68 (1H, с).</p>
24		<p>3-((2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)метил)бензонитрил. R^t 3,57 мин; m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,43 (1H, с), 5,37 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,84 (1H, дд), 6,89-6,94 (2H, м), 6,97 (1H, д), 7,19 (1H, т), 7,23 (1H, с), 7,29 (1H, т), 7,52 (1H, д), 7,66 (1H, д), 7,69 (1H, д), 7,77-7,83 (1H, м), 8,24 (1H, с), 9,67 (1H, с ушир.).</p>
25		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(4-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он. R^t 3,81 мин; m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,44 (1H, с), 5,34 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,78 (2H, д), 6,85 (1H, дд), 6,90-6,97 (2H, м), 7,08 (2H, д), 7,31 (1H, т), 7,60 (1H, д), 7,65-7,70 (1H, м), 7,75-7,80 (1H, м), 8,22 (1H, с), 9,65 (1H, с ушир.).</p>
26		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(4-хлорбензил)-5-(3-метоксипроп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,78 мин; m/z 578/580 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,34 (3H, с), 4,34 (2H, с), 5,35 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,76 (2H, д), 6,85 (1H, дд), 6,90-6,98 (2H, м), 7,07 (2H, д), 7,31 (1H, т), 7,59 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,73-7,82 (1H, м), 8,30 (1H, с ушир.), 9,67 (1H, с).</p>
27		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-метоксибензил)-5-(3-метоксипроп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,50 мин; m/z 574 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,60 (3H, с), 4,34 (2H, с), 5,36 (2H, с), 5,70 (2H, с), 6,32 (1H, д), 6,39 (1H, с), 6,67 (1H, дд), 6,88 (2H, д), 6,99 (1H, т), 7,34 (2H, д), 7,54 (1H, д), 7,63 (1H, д), 7,76 (1H, т), 8,26 (1H, с ушир.), 9,75 (1H, с).</p>
28		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-метоксипроп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,63 мин; m/z 578/580 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,30 (3H, с), 4,30 (2H, с), 5,29 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,77 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, т), 7,11 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,67 (1H, д), 7,71-7,75 (1H, м), 7,80-7,86 (1H, м), 8,16 (1H, с ушир.), 9,76 (1H, с).</p>

29		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(4-(трифторметил)бензил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,70 мин; m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,42 (1H, с), 5,40 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,79-6,90 (4H, м), 7,29 (2H, д), 7,27 (2H, д), 7,67-7,72 (2H, м), 7,82 (1H, т), 8,22 (1H, с), 9,76 (1H, с).</p>
30		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-(2-метоксиэтокси)проп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,64 мин; m/z 623/625 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,18 (3H, с), 3,42 (2H, дд), 3,62 (2H, дд), 4,37 (2H, с), 5,29 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,16 (1H, д), 6,74-6,80 (1H, м), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,66 (1H, дд), 7,73 (1H, дд), 7,83 (1H, т), 8,16 (1H, с ушир.), 9,75 (1H, с).</p>
31		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,33 мин; m/z 505 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,26 (3H, с), 4,46 (1H, с), 5,37 (2H, с), 5,83 (2H, с), 5,92 (1H, с), 6,86 (1H, дд), 6,98-7,07 (2H, м), 7,33 (1H, т), 7,50 (1H, д), 7,61-7,68 (1H, м), 7,74 (1H, т), 8,25 (1H, с), 9,69 (1H, с).</p>
32		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,25 мин; m/z 505 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,25 (3H, с), 4,45 (1H, с), 5,37 (2H, с), 5,80 (2H, с), 5,92 (1H, с), 6,90 (2H, д), 7,41 (2H, д), 7,50 (1H, д), 7,62-7,68 (1H, м), 7,70-7,80 (1H, м), 8,22 (1H, с), 9,77 (1H, с ушир.).</p>
33		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-хлор-2-фторбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он. R^t 3,60 мин; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,42 (1H, с), 5,34 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,24 (1H, т), 6,61-6,74 (1H, м), 6,87 (2H, д), 7,22 (1H, т), 7,32 (2H, д), 7,66-7,75 (2H, м), 7,81-7,89 (1H, м), 8,19 (1H, с), 9,76 (1H, с ушир.).</p>
34		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2,6-дифторбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он. R^t 3,52 мин; m/z 536 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,42 (1H, с), 5,41 (2H, с), 5,86 (2H, с), 6,84-6,92 (4H, м), 7,20-7,31 (1H, м), 7,39 (2H, д), 7,49 (1H, д), 7,63 (1H, д), 7,72 (1H, т), 8,21 (1H, с), 9,79 (1H, с ушир.).</p>

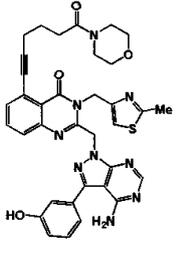
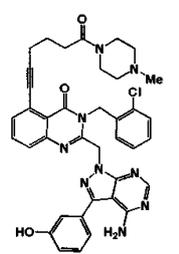
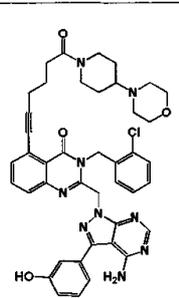
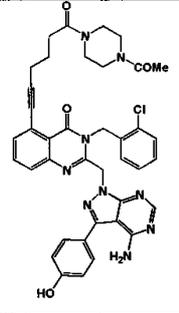
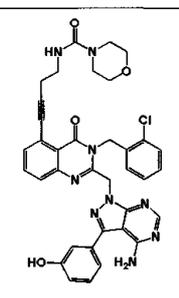
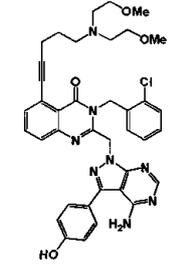
35		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(4-хлор-2-фторбензил)-5-этинилкиназолин-4(3H)-он. R^t 3,59 мин; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,44 (1H, с), 5,32 (2H, с), 5,77 (2H, с), 6,33-6,39 (1H, м), 6,87 (2H, д), 6,97 (1H, т), 7,11-7,19 (1H, м), 7,35 (2H, д), 7,67-7,73 (2H, м), 7,82 (1H, т), 8,18 (1H, с), 9,77 (1H, с ушир.).</p>
36		<p>2-((4-Амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-этинилкиназолин-4(3H)-он. R^t 3,72 мин; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,46 (1H, с), 5,35 (2H, с), 5,42 (2H, с), 6,88 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,31 (1H, т), 7,35-7,43 (3H, м), 7,51 (1H, д), 7,73 (1H, д), 7,77 (1H, д), 7,85 (1H, т), 8,21 (1H, с), 13,57 (1H, с ушир.).</p>
37		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-(3-метоксипроп-1-инил)-3-(3-(трифторметил)бензил)киназолин-4(3H)-он. R^t 4,22 мин; m/z 612 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,32 (3H, с), 4,33 (2H, с), 5,45 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,81-6,86 (1H, м), 6,87-6,94 (3H, м), 7,21-7,26 (2H, м), 7,29 (1H, т), 7,43 (1H, д), 7,64 (2H, т), 7,79 (1H, т), 8,24 (1H, с ушир.), 9,68 (1H, с).</p>
38		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(4-фторбензил)киназолин-4(3H)-он. R^t 3,47 мин; m/z 518 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,45 (1H, с), 5,34 (2H, с), 5,71 (2H, с), 6,80-6,90 (6H, м), 7,34 (2H, д), 7,55-7,62 (1H, м), 7,67 (1H, дд), 7,77 (1H, т), 8,21 (1H, с), 9,79 (1H, с).</p>
39		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-циклопентилпроп-1-инил)киназолин-4(3H)-он. R^t 4,66 мин; m/z 616/618 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,21-1,34 (2H, м), 1,41-1,50 (2H, м), 1,51-1,61 (2H, м), 1,68-1,77 (2H, м), 1,99-2,10 (1H, м), 2,41 (2H, д), 5,27 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,15 (1H, д), 6,77 (1H, т), 6,87 (2H, д), 6,99-7,05 (1H, м), 7,11 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,58 (1H, д), 7,64-7,70 (1H, м), 7,75-7,82 (1H, м), 8,16 (1H, с ушир.), 9,77 (1H, с).</p>
40		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-(3-(бензилокси)проп-1-инил)-3-(2-хлорбензил)киназолин-4(3H)-он. R^t 4,25 мин; m/z 654/656 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,41 (2H, с), 4,60 (2H, с), 5,31 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,76 (1H, т), 6,87 (2H, д), 6,99-7,05 (1H, м), 7,13 (1H, д), 7,25 (5H, с), 7,32 (2H, д), 7,67 (1H, д), 7,75 (1H, д), 7,81-7,87 (1H, м), 8,16 (1H, с), 9,77 (1H, с).</p>
41		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(5-гидроксипент-1-инил)киназолин-4(3H)-он. R^t 3,37 мин; m/z 592/594 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,65 (2H, квинт), 2,44 (2H, т), 3,48 (2H, кв), 4,48 (1H, т), 5,28 (2H, с), 5,72 (2H, с), 6,14 (1H, д), 6,77 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, т), 7,11 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,59 (1H, д), 7,64-7,69 (1H, м), 7,79 (1H, т), 8,16 (1H, с), 9,77 (1H, с).</p>

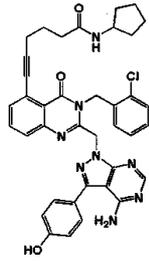
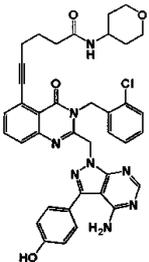
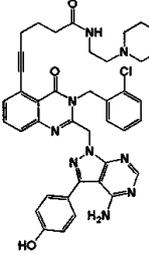
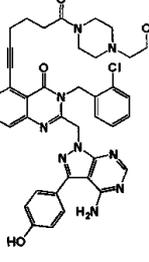
42		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(2-фтор-5-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,47 мин; m/z 548 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 3,38 (3H, с), 4,44 (1H, с), 5,31 (2H, с), 5,76 (2H, с), 5,78 (1H, дд), 6,59-6,64 (1H, м), 6,83 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,31 (2H, м), 7,65-7,71 (2H, м), 7,77-7,84 (1H, м), 8,17 (1H, с), 9,77 (1H, с).</p>
43		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3,4-дихлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он. R^t 3,73 мин; m/z 568/570 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,45 (1H, с), 5,30 (2H, с), 5,72 (2H, с), 6,61 (1H, дд), 6,87 (2H, д), 6,90-6,95 (1H, м), 7,19 (1H, д), 7,30 (2H, д), 7,65-7,72 (2H, м), 7,77-7,84 (1H, м), 8,23 (1H, с), 9,78 (1H, с ушир.).</p>
44		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-бензил-5-этинилхиназолин-4(3H)-он. R^t 3,39 мин; m/z 500 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,45 (1H, с), 5,38 (2H, с), 5,70 (2H, с), 6,83 (2H, д), 6,88 (2H, д), 7,06-7,14 (3H, м), 7,34 (2H, д), 7,55 (1H, д), 7,64-7,68 (1H, м), 7,73-7,79 (1H, м), 8,19 (1H, с), 9,77 (1H, с).</p>
45		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(2-трифторметилбензил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,74 мин; m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,42 (1H, с), 5,47 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,37 (1H, д), 6,88 (2H, д), 7,11 (1H, т), 7,25 (1H, т), 7,34 (2H, д), 7,50 (1H, д), 7,69 (1H, д), 7,71-7,75 (1H, м), 7,83 (1H, т), 8,09 (1H, с), 9,80 (1H, с ушир.).</p>
46		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(4-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,39 мин; m/z 530 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 3,65 (3H, с), 4,46 (1H, с), 5,31 (2H, с), 5,71 (2H, с), 6,68 (2H, д), 6,81 (2H, д), 6,88 (2H, д), 7,35 (2H, д), 7,48-7,55 (1H, м), 7,63-7,68 (1H, м), 7,71-7,78 (1H, м), 8,21 (1H, с), 9,78 (1H, с).</p>
47		<p>4-((2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)метил)бензонитрил. R^t 3,37 мин; m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,44 (1H, с), 5,38 (2H, с), 5,71 (2H, с), 6,79 (2H, д), 6,87 (2H, д), 7,30 (2H, д), 7,37 (2H, д), 7,64-7,75 (2H, м), 7,78-7,88 (1H, м), 8,21 (1H, с), 9,80 (1H, с ушир.).</p>
48		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(2-фтор-4-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он. R^t 3,50 мин; m/z 548 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 3,62 (3H, с), 4,44 (1H, с), 5,25 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,27-6,35 (2H, м), 6,49-6,56 (1H, м), 6,88 (2H, д), 7,33 (2H, д), 7,60-7,70 (2H, м), 7,75-7,83 (1H, м), 8,19 (1H, с), 9,80 (1H, с ушир.).</p>
49		<p>1-(3-(2-((4-амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)проп-2-инил)карбамид. R^t 3,02 мин; m/z 606/608 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,02 (2H, д), 5,28 (2H, с), 5,58 (2H, с), 5,74 (2H, с ушир.), 6,13 (1H, д), 6,27-6,33 (1H, м), 6,72-6,79 (1H, м), 6,87 (2H, д), 6,99-7,05 (1H, м), 7,08-7,13 (1H, м), 7,31 (2H, д), 7,59-7,64 (1H, м), 7,72 (1H, д), 7,82 (1H, т), 8,16 (1H, с ушир.), 9,77 (1H, с).</p>

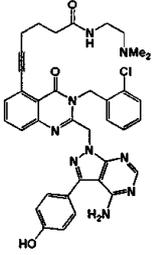
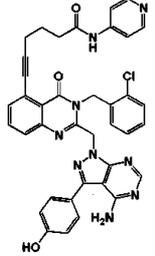
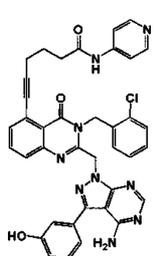
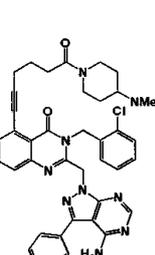
50		<p>2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-фторбензил)-5-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)проп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 3,58 мин; m/z 650 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 3,19 (3H, с), 3,37-3,39 (2H, м), 3,46 (2H, дд), 3,51 (2H, дд), 3,63 (2H, дд), 4,39 (2H, с), 5,35 (2H, с), 5,78 (2H, с), 6,29-6,36 (1H, м), 6,69-6,75 (1H, м), 6,82-6,86 (1H, м), 6,86-6,95 (3H, м), 7,05-7,12 (1H, м), 7,30 (1H, т), 7,64-7,69 (2H, м), 7,78-7,83 (1H, м), 8,20 (1H, с), 9,68 (1H, с).</p>
51		<p>2-((4-Амино-3-(4-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 3,79 мин; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 4,46 (1H, с), 5,35 (2H, с), 5,38 (2H, с), 6,89 (1H, д), 7,13-7,35 (4H, м), 7,45-7,53 (2H, м), 7,67-7,73 (2H, д), 7,78-7,85 (1H, м), 8,21 (1H, с), 13,59 (1H, с).</p>
52		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-феноксипроп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 4,25 мин; m/z 640/642 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 5,00 (2H, с), 5,30 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,15 (1H, д), 6,76 (1H, т), 6,87 (2H, д), 6,92 (1H, т), 7,00-7,06 (3H, м), 7,12 (1H, д), 7,21-7,27 (2H, м), 7,32 (2H, д), 7,62 (1H, д), 7,71-7,78 (1H, м), 7,83 (1H, т), 8,15 (1H, с), 9,78 (1H, с ушир.).</p>
53		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-фторбензил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он</p> <p>R^t 3,60 мин; m/z 673 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,68-1,76 (2H, м), 2,45-2,48 (2H, м), 2,53-2,58 (2H, м), 3,27 (2H, д), 3,30-3,33 (4H, м), 3,41-3,49 (2H, м), 5,34 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,30 (1H, т), 6,70 (1H, т), 6,82-6,91 (3H, м), 7,07 (1H, кв), 7,32 (2H, д), 7,62 (1H, д), 7,59 (1H, д), 7,74-7,81 (1H, м), 8,18 (1H, с), 9,76 (1H, с).</p>
54		<p>6-(2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 3,59 мин; m/z 677/679 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,71 (2H, квинт), 2,21 (2H, т), 2,39 (2H, т), 3,13 (2H, кв), 3,18 (3H, с), 3,23-3,27 (2H, м), 5,29 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,14 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,81-6,86 (1H, м), 6,89-6,94 (2H, м), 7,03 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,26-7,33 (1H, м), 7,62 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,76-7,86 (2H, м), 8,18 (1H, с ушир.), 9,69 (1H, с).</p>
55		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(7-морфолино-7-оксогепт-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 3,75 мин; m/z 703/705 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,49-1,56 (2H, м), 1,56-1,65 (2H, м), 2,29 (2H, т), 2,42 (2H, т), 3,37-3,43 (4H, м), 3,45-3,53 (4H, м), 5,28 (2H, с), 5,75 (2H, с ушир.), 6,13 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,81-6,87 (1H, м), 6,89-6,95 (2H, м), 7,03 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,58 (1H, д), 7,67 (1H, д), 7,79 (1H, т), 8,21 (1H, с ушир.), 9,68 (1H, с).</p>

56		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(5-морфолино-5-оксопент-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 3,54 мин; m/z 675/677 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 2,56-2,67 (4H, м), 3,37-3,41 (4H, м), 3,43-3,50 (4H, м), 5,28 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,12 (1H, д), 6,77 (1H, т), 6,81-6,86 (1H, м), 6,89-6,95 (2H, м), 7,03 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,57 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,80 (1H, т), 8,18 (1H, с ушир.), 9,68 (1H, с).</p>
57		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 3,31 мин; m/z 671 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,72 (2H, квинт), 2,35 (3H, с), 2,45-2,48 (2H, м), 2,54 (2H, с ушир.), 3,25-3,29 (2H, м), 3,31-3,36 (4H, м), 3,43-3,49 (2H, м), 5,46 (2H, с), 5,81 (2H, с), 6,86 (1H, дд), 6,91-6,98 (2H, м), 7,32 (1H, т), 7,53-7,57 (2H, м), 7,69-7,77 (1H, м), 8,08 (1H, с), 8,11 (1H, с), 8,23 (1H, с ушир.), 9,71 (1H, с).</p>
58		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-оксо-6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 4,08 мин; m/z 687/689 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,14-1,23 (2H, м), 1,25-1,34 (2H, м), 1,37-1,46 (2H, м), 1,67 (2H, квинт), 2,43-2,47 (2H, м), 2,52-2,55 (2H, м), 3,07-3,15 (2H, м), 3,24-3,30 (2H, м), 5,27 (2H, с), 5,72 (2H, с), 6,14 (1H, д), 6,76 (1H, т), 6,86 (2H, д), 7,01 (1H, т), 7,09 (1H, д), 7,31 (2H, д), 7,59 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,79 (1H, т), 8,16 (1H, с), 9,76 (1H, с).</p>
59		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-диэтилгекс-5-инамид.</p> <p>R^t 4,01 мин; m/z 675/677 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 0,85 (3H, т), 0,89 (3H, т), 1,69 (2H, квинт), 2,44-2,48 (2H, м), 2,52-2,53 (2H, м), 3,04 (2H, кв), 3,14 (2H, кв), 5,27 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,14 (1H, д), 6,75 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,01 (1H, т), 7,09 (1H, д), 7,31 (2H, д), 7,60 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,80 (1H, т), 8,15 (1H, с), 9,77 (1H, с ушир.).</p>
60		<p>7-(2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)гепт-6-иновая кислота.</p> <p>R^t 3,80 мин; m/z 634/636 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,47-1,56 (2H, м), 1,60 (2H, квинт), 2,20 (2H, т), 2,41 (2H, т), 5,28 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,13 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,83 (1H, дд), 6,90-6,94 (2H, м), 7,03 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,59 (1H, д), 7,64-7,69 (1H, м), 7,76-7,82 (1H, м), 8,17 (1H, с).</p>
61		<p>2-ацетамидо-N-(3-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)проп-2-ин-1-ил)ацетамид.</p> <p>R^t 3,25 мин; m/z 663/665 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,82 (3H, с), 3,65 (2H, д), 4,11 (2H, д), 5,29 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,12 (1H, д), 6,77 (1H, т), 6,81-6,86 (1H, м), 6,89-6,94 (2H, м), 7,03 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,26-7,32 (1H, м), 7,62 (1H, д), 7,72 (1H, д), 7,83 (1H, т), 8,11 (1H, т), 8,17 (1H, с), 8,37 (1H, т), 9,69 (1H, с ушир.).</p>

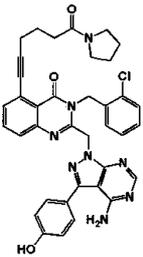
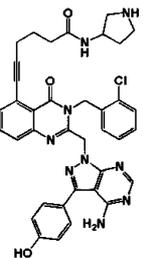
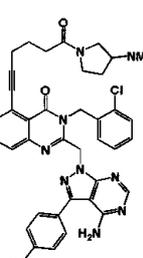
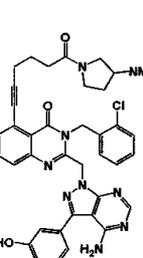
62		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-метокси-5-(трифторметил)бензил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 3,74 мин; m/z 753/755 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,73 (2H, квинт), 2,47-2,49 (2H, м), 2,53-2,56 (2H, м), 3,22-3,28 (2H, м), 3,28-3,31 (2H, м), 3,33-3,34 (2H, м), 3,41-3,46 (2H, м), 3,58 (3H, с), 5,39 (2H, с ушир.), 5,71 (2H, с ушир.), 6,36 (1H, с), 6,68 (1H, с), 6,86 (2H, д), 6,91 (1H, с), 7,27 (2H, д), 7,59 (2H, д), 7,72-7,82 (1H, м), 8,21 (1H, с ушир.), 9,77 (1H, с).</p>
63		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(бензо[<i>b</i>]тиофен-2-илметил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 3,68 мин; m/z 711 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,78 (2H, квинт), 2,54-2,56 (2H, м), 2,60-2,63 (2H, м), 3,43-3,59 (8H, м), 5,62 (2H, с), 5,83 (2H, с), 6,82 (2H, д), 7,05 (1H, с), 7,20 (2H, д), 7,27-7,32 (2H, м), 7,41 (1H, д), 7,57 (1H, д), 7,61-7,66 (1H, м), 7,67-7,73 (1H, м), 7,80-7,86 (1H, м), 8,24 (1H, с ушир.), 9,76 (1H, с).</p>
64		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-фтор-3-метоксибензил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 3,47 мин; m/z 703 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,71 (2H, квинт), 2,44-2,49 (2H, м), 2,54 (2H, т), 3,20-3,35 (6H, м), 3,42-3,46 (2H, м), 3,73 (3H, с), 5,33 (2H, с ушир.), 5,69-5,76 (2H, м), 5,80 (1H, т), 6,61 (1H, т), 6,82 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,33 (2H, д), 7,61 (1H, д), 7,58 (1H, д), 7,71-7,81 (1H, м), 8,26 (1H, с ушир.), 9,78 (1H, с).</p>
65		<p>Метил 3-((2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)метил)бензоат.</p> <p>R^t 4,44 мин; m/z 713 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,73 (2H, квинт), 2,44-2,59 (4H, м), 3,25 (4H, с), 3,30-3,34 (2H, м), 3,40-3,43 (2H, м), 3,69 (3H, с), 5,39 (2H, с ушир.), 5,73 (2H, с ушир.), 6,79-6,86 (3H, м), 6,90 (1H, д), 7,11 (1H, т), 7,19 (1H, с), 7,26 (1H, т), 7,57-7,66 (3H, м), 7,75-7,82 (1H, м), 8,22 (1H, с ушир.), 9,67 (1H, с).</p>
66		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 4,47 мин; m/z 659 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,80 (2H, квинт), 2,54-2,57 (2H, м), 2,65-2,68 (2H, м), 3,38-3,43 (4H, м), 3,47-3,55 (4H, м), 3,71 (3H, с), 5,18 (2H, с), 5,81 (2H, с), 6,86 (1H, д), 7,00-7,07 (2H, м), 7,24 (1H, с), 7,29-7,36 (2H, м), 7,49-7,54 (2H, м), 7,61-7,67 (1H, м), 8,26 (1H, с), 9,70 (1H, с).</p>
67		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(бензофуран-5-илметил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 4,46 мин; m/z 695 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,75 (2H, квинт), 2,51-2,55 (2H, м), 2,58 (2H, т), 3,29 (4H, д), 3,40-3,58 (4H, м), 5,49 (2H, с ушир.), 5,73 (2H, с), 6,74-6,78 (1H, м), 6,80-6,87 (2H, м), 6,87-6,95 (2H, м), 7,11 (1H, с), 7,27 (1H, т), 7,37 (1H, д), 7,44 (1H, д), 7,57 (1H, д), 7,68-7,74 (1H, м), 7,89 (1H, д), 8,21 (1H, с), 9,68 (1H, с ушир.).</p>

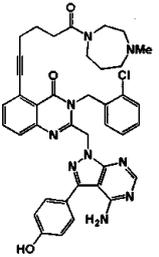
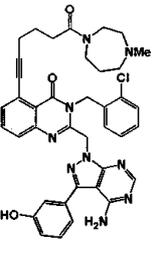
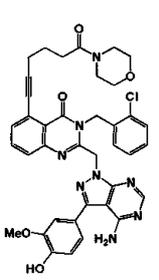
68		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-метилтиазол-4-ил)метил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 4,42 мин; m/z 676 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,75 (2H, квинт), 2,46 (3H, с), 2,57-2,62 (4H, м), 3,37-3,60 (8H, м), 5,36 (2H, с), 5,87 (2H, с), 6,80 (1H, с), 6,82-6,87 (1H, м), 6,98-7,04 (2H, м), 7,28-7,34 (1H, м), 7,48 (1H, д), 7,53-7,57 (1H, м), 7,68-7,73 (1H, м), 8,26 (1H, с ушир.), 9,69 (1H, с).</p>
69		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 4,38 мин; m/z 702/704 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,71 (2H, квинт), 1,91-2,34 (7H, м), 2,44-2,48 (2H, м), 2,48-2,49 (2H, м), 3,22-3,30 (2H, м), 3,32-3,34 (2H, м), 5,30 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,80 (1H, т), 6,84 (1H, дд), 6,90-6,95 (2H, м), 7,05 (1H, т), 7,12 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,61 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,80 (1H, т), 8,18 (1H, с), 9,68 (1H, с).</p>
70		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 4,43 мин; m/z 772/774 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,13 (2H, с ушир.), 1,52 (1H, с ушир.), 1,63-1,76 (3H, м), 2,04-2,80 (11H, м), 3,56 (4H, с ушир.), 3,79 (1H, д), 4,33 (1H, д), 5,29 (2H, с), 5,76 (2H, с ушир.), 6,16 (1H, д), 6,79 (1H, т), 6,82-6,87 (1H, м), 6,89-6,94 (2H, м), 7,05 (1H, т), 7,13 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,60 (1H, д), 7,69 (1H, д), 7,80 (1H, т), 8,21 (1H, с ушир.), 9,69 (1H, с).</p>
71		<p>5-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-6-оксогекс-1-ин-1-ил)-2-((4-амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 4,32 мин; m/z 730/732 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,72 (2H, т), 1,99 (3H, д), 2,53-2,54 (2H, м), 2,55-2,59 (2H, м), 3,16-3,33 (8H, м), 5,28 (2H, д), 5,73 (2H, с ушир.), 6,09-6,21 (1H, м), 6,77 (1H, дт), 6,87 (2H, д), 6,96-7,05 (1H, м), 7,06-7,12 (1H, м), 7,32 (2H, д), 7,61 (1H, д), 7,69 (1H, д), 7,77-7,85 (1H, м), 8,18 (1H, с ушир.), 9,78 (1H, с).</p>
72		<p><i>N</i>-(4-(2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бут-3-ин-1-ил)морфолин-4-карбоксамид.</p> <p>R^t 4,92 мин; m/z 690/692 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 2,52-2,56 (2H, м), 3,09-3,19 (4H, м), 3,21-3,28 (2H, м), 3,40-3,45 (4H, м), 5,30 (2H, с), 5,76 (2H, с ушир.), 6,16 (1H, д), 6,60 (1H, т), 6,79 (1H, т), 6,84 (1H, дд), 6,90-6,95 (2H, м), 7,05 (1H, т), 7,13 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,63 (1H, д), 7,69 (1H, д), 7,82 (1H, т), 8,18 (1H, с), 9,69 (1H, с).</p>
73		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-(5-(бис(2-метоксиэтил)амино)пент-1-инил)-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 1,42 мин; m/z 707/709 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,59 (2H, квинт), 2,42 (2H, т), 2,53-2,59 (6H, перекрывающийся м), 3,15 (6H, с), 3,30 (4H, м), 5,29 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,78 (1H, м), 6,88 (2H, д), 7,03 (1H, м), 7,12 (1H, дд), 7,33 (2H, д), 7,56 (1H, дд), 7,66 (1H, дд), 7,79 (1H, м), 8,16 (1H, с), 9,78 (1H, с).</p>

74		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-циклопентилгекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,99 мин; m/z 687/689 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,25 (2H, м), 1,44 (2H, м), 1,53 (2H, м), 1,69-1,76 (4H, перекрывающийся м), 2,17 (2H, т), 2,39 (2H, т), 3,93 (1H, м), 5,29 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,15 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,88 (2H, д), 7,03 (1H, т), 7,12 (1H, дд), 7,32 (2H, д), 7,62 (1H, дд), 7,67-7,70 (2H, перекрывающийся м), 7,81 (1H, т), 8,16 (1H, с), 9,78 (1H, с ушир.).</p>
75		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,76 мин; m/z 703/705 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,22-1,32 (2H, перекрывающийся м), 1,58-1,62 (2H, перекрывающийся м), 1,73 (2H, квинт), 2,19 (2H, т), 2,40 (2H, т), 3,24-3,28 (2H, перекрывающийся м), 3,66-3,77 (3H, перекрывающийся м), 5,29 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, т), 7,11 (1H, дд), 7,33 (2H, д), 7,69 (1H, дд), 7,67-7,70 (2H, перекрывающийся м), 7,80 (1H, т), 8,15 (1H, с), 9,74 (1H, с).</p>
76		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-(2-морфолиноэтил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,45 мин; m/z 732/734 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,72 (2H, м), 2,18-2,24 (4H, перекрывающийся м), 2,29 (4H, м), 2,42 (2H, т), 3,08 (2H, кв), 3,49 (4H, т), 5,28 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,15 (1H, д), 6,76 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, т), 7,11 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,61 (1H, дд), 7,65-7,69 (2H, перекрывающийся м), 7,80 (1H, т), 8,15 (1H, с), 9,77 (1H, с).</p>
77		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 1,33 мин; m/z 746/748 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,78 (2H, квинт), 2,31 (4H, м), 2,45-2,50 (6H, м), 3,26 (3H, с), 3,36 (4H, м), 3,43 (2H, т), 5,41 (2H, с), 5,67 (2H, с), 6,27 (2H, с ушир.), 6,48 (1H, д), 6,90-6,97 (3H, перекрывающийся м), 7,12 (1H, м), 7,24 (1H, дд), 7,37 (2H, д), 7,54-7,57 (2H, перекрывающийся м), 7,73 (1H, т), 8,17 (1H, с), 9,37 (1H, с).</p>

78		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,37 мин; m/z 690/692 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,70 (2H, квинт), 2,07 (6H, с), 2,16-2,21 (4H, перекрывающийся м), 2,39 (2H, т), 3,05 (2H, кв), 5,28 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,15 (1H, д), 6,77 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,01 (1H, т), 7,11 (1H, м), 7,31 (2H, д), 7,60-7,69 (3H, перекрывающийся м), 7,79 (1H, т), 8,15 (1H, с), 9,79 (1H, с).</p>
79		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-(пиридин-4-ил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,40 мин; m/z 696/698 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,83 (2H, м), 2,50-2,53 (4H, перекрывающийся м), 5,29 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,77 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,00 (1H, т), 7,10 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,51 (2H, с ушир.), 7,60 (1H, дд), 7,67 (1H, дд), 7,77 (1H, т), 8,15 (1H, с), 8,37 (2H, с ушир.), 9,75 (1H, с), 10,22 (1H, с).</p>
80		<p>6-(2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-(пиридин-4-ил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,42 мин; m/z 696/698 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,84 (2H, квинтет), 5,31 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,79 (2H, дт), 6,85 (1H ддд), 6,92-6,94 (2H, перекрывающийся м), 7,03 (1H, тд), 7,12 (1H, дд), 7,31 (1H, т), 7,51 (2H, дд), 7,62 (1H, дд), 7,67 (1H, дд), 7,78 (1H дд), 8,18 (1H, с ушир.), 8,37 (2H, дд), 9,66 (1H, с ушир.), 10,22 (1H, с ушир.).</p>
81		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 1,34 мин; m/z 730/732 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,01-1,09 (2H, перекрывающийся м), 1,14-1,24 (3H, перекрывающийся м), 1,61-1,66 (2H, перекрывающийся м), 1,78 (2H, квинт), 2,15 (6H, с), 2,17-2,25 (2H, перекрывающийся м), 2,48-2,55 (4H, перекрывающийся м), 5,41 (2H, с), 5,67 (2H, с), 6,27 (2H, с ушир.), 6,48 (1H, д), 6,90-6,97 (3H, перекрывающийся м), 7,12 (1H, м), 7,24 (1H, д), 7,37 (2H, д), 7,54-7,57 (2H, перекрывающийся м), 7,73 (1H, т), 8,17 (1H, с), 9,37 (1H, с ушир.).</p>

82		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,89 мин; m/z 735/737 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,70 (2H, квинт), 2,45 (2H, т), 2,55 (2H, т), 3,11 (3H, с), 3,18 (3H, с), 3,24-3,35 (8H, перекрывающийся м), 5,28 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,20 (1H, д), 6,79 (1H, т), 6,88 (2H, д), 7,03 (1H, т), 7,13 (1H, д), 7,33 (2H, д), 7,60 (1H, д), 7,67 (1H, д), 7,80 (1H, т), 8,19 (1H, с), 9,75 (1H, с).</p>
84		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,34 мин; m/z 745/747 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H VT ЯМР (400 МГц, 100°C, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,79 (2H, квинт), 2,12 (3H, с), 2,22-2,35 (10H, перекрывающийся м), 2,44-2,50 (4H, перекрывающийся м), 3,12 (2H, кв), 5,42 (2H, с), 5,68 (2H, с), 6,28 (2H, с), 6,49 (1H, д), 6,90-6,97 (3H, перекрывающийся м), 7,13 (1H, м), 7,18 (1H, с ушир.), 7,24 (1H, д), 7,37 (2H, д), 7,55-7,58 (2H, перекрывающийся м), 7,74 (1H, т), 8,17 (1H, с), 9,37 (1H, с ушир.).</p>
85		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,40 мин; m/z 759/761 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H VT ЯМР (400 МГц, 100°C, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,79 (2H, квинт), 2,12 (3H, с), 2,25 (4H, с. Ушир.), 2,33-2,36 (6H, перекрывающийся м), 2,79 (3H, с), 3,29 (2H, т), 5,41 (2H, с), 5,68 (2H, с), 6,27 (2H, с), 6,46 (1H, д), 6,89-6,96 (3H, перекрывающийся м), 7,02 (1H, м), 7,11 (1H, т), 7,24 (1H, дд), 7,37 (2H, д), 7,56 (2H, д), 7,73 (1H, т), 8,17 (1H, с).</p>
86		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-изопропилгекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,87 мин; m/z 661/663 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 0,94-0,95 (6H, д), 1,72 (2H, м), 2,16 (2H, т), 2,39 (2H, т), 3,78 (1H, м), 5,29 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,78 (1H, т), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, т), 7,11 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,55 (1H, д), 7,61 (1H, дд), 7,67 (1H, дд), 7,80 (1H, т), 8,15 (1H, с),</p>
87		<p>6-(2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-изопропилгекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,91 мин; m/z 661/663 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 0,96 (6H, д), 1,72 (2H, квинт), 2,17 (2H, т), 2,40 (2H, т), 3,79 (1H, септуплет), 5,31 (2H, с), 5,76 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,80 (1H, дт), 6,83 (1H, дд), 6,92-6,94 (2H, м), 7,04 (1H, тд), 7,14 (1H, дд), 7,31 (1H, т), 7,55 (1H, д), 7,63 (1H, дд), 7,69 (1H, дд), 7,81 (1H, дд), 8,18 (1H, с ушир.), 9,66 (1H, с ушир.).</p>
88		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-диметилгекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,80 мин; m/z 647/649 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,75 (2H, квинт), 2,47-2,50 (4H, перекрывающийся м), 2,75 (6H, с ушир.), 5,36 (2H, с), 5,71 (2H, с), 6,33-6,37 (3H, перекрывающийся м), 6,86-6,92 (3H, перекрывающийся м), 7,08 (1H, т), 7,20 (1H, д), 7,36 (2H, д), 7,57-7,62 (2H, перекрывающийся м), 7,77 (1H, т), 8,17 (1H, с), 9,53 (1H, с).</p>

89		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-оксо-6-(пирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 1,86 мин; m/z 673/675 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,70-1,79 (6H, перекрывающийся м), 2,43-2,50 (4H, м, частично затемненный пиком ДМСО), 3,23-3,4 (4H, м, частично затемненный пиком HOD), 5,37 (2H, с), 5,71 (2H, с), 6,38 (1H, м), 6,55 (2H, с ушир.), 6,90-6,92 (3H, перекрывающийся м), 7,09 (1H, т), 7,21 (1H, д), 7,36 (2H, д), 7,59 (2H, т), 7,76 (1H, т), 8,20 (1H, с).</p>
90		<p>6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)гекс-5-инамид.</p> <p>R^t 1,28 мин; m/z 688/690 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,41 (1H, м), 1,72 (2H, квинт), 1,83 (1H, м), 1,94 (1H, м), 2,16-2,20 (2H, перекрывающийся м), 2,38-2,50 (4H, перекрывающийся м), 2,69-2,88 (2H, перекрывающийся м), 4,02 (1H, м), 5,29 (2H, с), 5,73 (2H, с), 6,17 (1H, д), 6,78 (1H, м), 6,87 (2H, д), 7,02 (1H, м), 7,12 (1H, м), 7,32 (2H, д), 7,61 (1H, д), 7,67 (1H, дд), 7,76-7,81 (2H, перекрывающийся м), 8,15 (1H, с).</p>
91		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 1,41 мин; m/z 716/718 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,72 (2H, квинт), 2,11 (6H, д), 2,37-2,47 (4H, перекрывающийся м), 2,86-2,96 (2H, перекрывающийся м), 3,11-3,17 (2H, перекрывающийся м), 3,41-3,58 (3H, перекрывающийся м), 5,30 (2H, с), 5,71 (2H, с), 6,24 (1H, м), 6,82 (1H, м), 6,88 (2H, д), 7,04 (1H, м), 7,14 (1H, м), 7,33 (2H, д), 7,52 (2H, перекрывающийся м), 7,78 (1H, м), 8,16 (1H, с), 9,69 (1H, с).</p>
92		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3H)-он.</p> <p>R^t 1,34 мин; m/z 716/718 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D);</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,55 (2H, м ушир.), 1,72 (2H, м), 1,82 (1H, м ушир.), 1,93 (1H, м ушир.), 2,13 (6H, с ушир.), 2,19 (1H, с ушир.), 2,93 (2H, кв), 3,15 (2H, м), 3,43 (1H, м), 3,55 (1H, м), 5,31 (2H, д), 5,75 (2H, с), 6,19 (1H, дл), 6,81 (1H, т ушир.), 6,85 (1H, м), 6,92-6,95 (2H, перекрывающийся м), 7,05 (1H, тд), 7,13 (1H, дл), 7,31 (1H, т), 7,62 (1H, м), 7,67 (1H, м), 7,80 (1H, дт), 8,18 (1H, с), 9,66 (1H, с ушир.).</p>

93		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3Н)-он. R^t 1,35 мин; m/z 716/718 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,66 (2H, с ушир.), 1,80 (2H, квинт), 2,21 (3H, с), 2,42-2,53 (8H, перекрывающийся м), 3,41 (4H, с ушир.), 5,41 (2H, с), 5,67 (2H, с), 6,26 (2H, с ушир.), 6,47 (1H, д), 6,90-6,97 (3H, перекрывающийся м), 7,11 (1H, м), 7,24 (1H, дд), 7,37 (2H, д), 7,55-7,57 (2H, перекрывающийся м), 7,73 (1H, т), 8,17 (1H, с), 9,37 (1H, с ушир.).</p>
94		<p>2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3Н)-он. R^t 1,36 мин; m/z 716/718 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,57 (1H, м), 1,61-1,75 (3H, перекрывающийся м), 2,15 (3H, д), 2,27-2,45 (5H, перекрывающийся м), 3,26 (2H, м), 3,37 (2H, м), 5,29 (2H, с), 5,75 (2H, с), 6,15 (1H, д), 6,79 (1H, дт), 6,83 (1H дд), 6,92-6,93 (2H, перекрывающийся м), 7,04 (1H, тд), 7,12 (1H, дд), 7,30 (1H, т), 7,62 (1H, дд), 7,68 (1H, дд), 7,81 (1H, дд), 8,18 (1H, с ушир.), 9,69 (1H, с ушир.).</p>
95		<p>2-((4-Амино-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-(морфолино-6-оксогекс-1-инил)хиназолин-4(3Н)-он. R^t 1,78 мин; m/z 719/721 (M+H)⁺ (ES⁺) (Способ D); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 1,71 (2H, квинт), 2,46-2,55 (4H, перекрывающийся м, частично затемненный сигналом ДМСО), 3,23 (2H, м), 3,33 (4H, м, частично затемненный сигналом HOD), 3,45 (2H, м), 3,82 (3H, с), 5,30 (2H, с), 5,74 (2H, с), 6,18 (1H, дд), 6,81 (1H, тд), 6,86-6,92 (2H, перекрывающийся м), 6,97 (1H, д), 7,05 (1H, тд), 7,14 (1H, дд), 7,61 (1H, дд), 7,68 (1H, дд), 7,81 (1H, дд), 8,17 (1H, с ушир.), 9,35 (1H, с ушир.).</p>

Стереохимический анализ соединений из примеров с помощью ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой

Общим структурным признаком многих соединений на основе хиназолинона, о которых сообщалось ранее как о мощных ингибиторах PI3K, является наличие ароматического кольца, связанного непосредственно с N-3 бициклической системой (см., например, WO 2001/081346 и WO 2008/127226). В зависимости от точной природы арильного заместителя это звено может дать начало пространственно сжатым би-арилам, в которых резко уменьшена вращательная степень свободы вокруг N-3 к простой связи C-арила. Были получены доказательства того, что в случае соединений, включающих ортозамещенное бензольное кольцо, вращение соединения можно быть настолько затруднено, чтобы дать начало отдельным конформерам. Например, анализ ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой PIK294 (пример S3 из WO 2008/127226) показывает, что соединение существует как легко разделяемые неперекрывающиеся друг на друга стереоизомеры, которые существуют как 1:1 смесь энантиомерных атропизомеров (фиг. 1).

Это открытие было подтверждено разделением с использованием препаративной ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой образца PIK294 на его отдельные атропизомеры (фиг. 2). Как ожидается, эти энантиомерные соединения показали идентичные протонные спектры ЯМР (данные не показаны) и как при температуре окружающей среды, так и при повышенных температурах не показали никаких обнаруживаемых признаков взаимного превращения в течение несколько дней, что показывает, что отдельные изомеры вращения имеют неопределенно длинные периоды полужизни в физиологических условиях. Присутствие стабильных атропизомеров также было продемонстрировано для двух дополнительных N-3 арилхиназолинонов: производного меркаптопурина 20 (пример D-026 из WO 2001/081346) и второго пиразолопиримидина, аналога 21, что показывает, что это является родовым структурным признаком этого хемотипа (фиг. 3).

Напротив, более двадцати соединений, выбранных из проиллюстрированных в примерах структур, раскрытых выше (примеры 1, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 31, 32, 33, 34 и 38), были скринированы с использованием ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой (16 различных условий), и не наблюдалось никаких признаков атропизомерии. Стереохимические приложения атропизомерии

рии были описаны недавно как "потенциальная угроза с потенциалом значительного увеличения стоимости фармацевтических исследований при игнорировании" (Claydon, J. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 6398-6401).

Дополнительная сложность и последствия для разработки лекарственных средств, являющиеся следствиями атропизомерии, аналогичны тем, которые происходят от других источников молекулярной изомерии, таких как наличие стереоцентра. Это свойство делает молекулы, такие как 20 и 21 (фиг. 3), как хиральными, так и, если они не разделены, рацемической смесью, компоненты которой могут иметь разные фармакологические и токсикологические профили. Эта особенность, вероятно, значительно увеличит затраты на разработку таких молекул, и отсутствие атропизомерии в соединениях, раскрытых здесь, является поэтому очень желательным и выгодным свойством.

Тест на ингибирование фермента

Киназы PI3 катализируют фосфорилирование фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) в присутствии АТФ и ионов Mg^{2+} . Продукт PIP3 может быть обнаружен смещением биотина-PIP3 от комплексов переноса энергии, состоящих из меченного европием анти-GST моноклонального антитела, меченой GST области гомологии к плекстрину (PH), биотинилированного PIP3 и стрептавидин-аллофикоцианина (APC) путем переноса энергии резонанса флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) (HTRFOP13K enzyme assay, Millipore). Возбуждение (330 нм) европия в комплексе приводит к переносу энергии к APC и флуоресцентной эмиссии при 665 нм, хотя сам европий испускает при его характеристической длине волны 620 нм. Продукт PIP3, сформированный благодаря активности PI3K, вытесняет биотин-PIP3 из комплексного соединения и приводит к потере переноса энергии (уменьшающийся сигнал).

Тестируемое соединение добавляли в желаемых конечных концентрациях к смеси субстрата PIP2 и рекомбинантных ферментов киназы PI3 α , δ или γ (Millipore) и смесь инкубировали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. После этого инкубационного периода к субстратной смеси фермент/соединение/PIP2 добавляли АТФ (20 мкМ) и полученную смесь инкубировали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Затем добавляли останавливающий раствор, содержащий биотинилированный PIP3 и детектирующую смесь, содержащую GST-меченную область гомологии к плекстрину GRP1 (PH) и флуорофоры, и смесь инкубировали при температуре окружающей среды в течение 15-18 ч, после чего осуществляли детекцию в ридере для флуоресцентных микропланшетов (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific).

Результаты вычисляли согласно формуле

$$\text{сигнал APC (эмиссия при 665 нм) / сигнал европия: (эмиссия при 620 нм)} \times 10^4.$$

Процент ингибирования каждой реакции вычисляли относительно обработанного ДМСО контроля, и 50%-ную ингибирующую концентрацию (значение IC_{50}) затем вычисляли на основании кривой концентрация-ответ (табл. 3 и 4).

Тест на основе клеток PI3K δ

Как средство оценки активации PI3K δ в ответ на стимулы определяли статус фосфорилирования белка, Akt, даунстрим-продукта сигнального пути PI3K δ .

Человеческие моноцитарные клетки (клетки U937) были дифференцированы в клетках макрофагального типа инкубацией с форбол миристат ацетатом (PMA; 100 нг/мл) в течение 48-72 ч. Клетки затем прединкубировали либо с тестируемым соединением, либо с носителем в течение 2 ч и затем стимулировали краткой экспозицией к H_2O_2 (10 мМ; 5-7 мин), реакцию останавливали, заменяя среду 4%-ным раствором формальдегида. Эндогенную активность пероксида и формальдегида инактивировали, инкубируя гасящим буфером (0,1% азида натрия, 1% H_2O_2 в PBS с 0,1% Triton X-100) в течение 20 мин. Клетки промывали буфером (PBS, содержащий 0,1% Triton X-100) и инкубировали с блокирующим раствором (1% BSA в PBS) в течение 1 ч и затем повторно промывали буфером и инкубировали в течение ночи либо с анти-pAkt антителом, либо с анти-pan-Akt антителом (оба от Cell Signaling Technology). После промывки буфером (PBS, содержащий 0,1% Triton X-100) клетки инкубировали с HRP-конъюгированным вторичным антителом (Dako) и полученный сигнал определяли колориметрически (OD: 450 нм с референсной длиной волны 655 нм), используя субстрат ТМВ (набор субстрата и реагента R&D Systems, Inc).

Эту реакцию останавливали добавлением 100 мкл 1н. раствора H_2SO_4 . Клетки затем промывали буфером (PBS, содержащий 0,1% Triton X-100) и 100 мкл 5%-го раствора фиолетовых кристаллов наносили в течение 30 мин. После промывки буфером (PBS, содержащий 0,1% Triton X-100) 100 мкл 1% SDS добавляли к каждой лунке и планшеты слегка взбалтывали в течение 1 ч, после чего осуществляли измерение поглощения при 595 нм (Varioskan® Flash, Thermo-Fisher Scientific). Измеренные считывания $OD_{450-655}$ корректировали для числа клеток, разделяя считывания $OD_{450-655}$ на OD_{595} . Отношение сигнала pAkt к полному сигналу Akt использовали для количественного определения степени активации PI3K δ . Процент ингибирования для каждой лунки вычисляли относительно 10 мкг/мл стандартного контроля (LY294002), принимаемого за 100%-ное ингибирование против контролей H_2O_2 как 0% ингибирования. Значения IC_{50} вычисляли на основании кривой концентрация-ответ, выведенной в результате серийных разведений тестируемых соединений (табл. 3 и 4).

Тест МТТ

РМА-дифференцированные клетки U937 преинкубировали с соединением в течение 4 ч в 5%-ном FCS или 10%-ном FCS в течение 24 ч. Супернатант заменяли 200 мкл новой среды и 10 мкл раствора МТТ (5 мг/мл) добавляли в каждую лунку. После инкубации в течение 1 ч среду удаляли, 200 мкл ДМСО добавляли в каждую лунку и планшеты слегка взбалтывали в течение 1 ч, после чего считывали поглощение при 550 нм. Процент снижения жизнеспособности клеток вычисляли для каждой лунки относительно носителя (0,5% ДМСО) (табл. 3).

Таблица 3

Данные скрининга in vitro: изозим киназы и диапазоны клеточной активности для иллюстрируемых соединений

Тестируемое соединение	Ингибирование Р13 киназы			Клеточная активность Значения IC ₅₀ (H ₂ O ₂ индуцированный pAkt ^b)	Жизнеспособность клеток Тест МТТ в клетках D-U937 ^c	
	Значения IC ₅₀ в отношении указанного изозима ^a				Клетки D-U937	4 ч
Пример	δ	γ	α			
1	++	+	+	++	-	-
2	++	+	-	++	-	-
3	++	++	++	++	-	-
4	++	++	++	++	-	-
5	++	++	++	++	-	-
6	++	+	+	++	-	-
7	++	+	+	++	-	-
8	++	+	+	++	-	-
9	++	+	+	++	-	-
10	++	+	+	++	-	-
11	++	+	+	++	-	-
12	++	+	+	++	+	-
13	++	+	+	++	-	-
14	++	+	+	++	-	-
15	++	+	-	++	-	-
16	++	+	+	++	-	-
17	++	-	+	++	-	-
18	++	+	+	++	-	-
19	++	+	+	++	-	-
20	++	+	+	++	-	-
21	++	+	+	++	-	-
22	++	+	+	++	-	-
23	++	+	+	++	-	-
24	++	+	+	++	-	-
25	++	+	+	++	-	-
26	++	+	+	++	-	-
27	++	+	+	++	-	-
28	++	+	+	++	-	-

29	++	+	+	++	-	-
30	++	+	+	++	-	-
31	++	+	+	++	-	-
32	++	+	+	++	-	-
33	++	+	+	++	-	-
34	++	+	+	++	-	-
35	++	+	+	++	-	-
36	++	-	+	++	-	-
37	++	-	+	++	-	-
38	++	+	+	++	-	-
39	++	+	++	++	-	-
40	++	+	+	++	-	-
41	++	+	+	++	-	-
42	++	+	+	++	-	-
43	++	+	+	++	-	-
44	++	+	-	++	-	-
45	++	+	+	++	-	-
46	++	+	+	++	-	-
47	++	+	+	++	-	-
48	++	+	+	++	-	-
49	++	+	+	++	-	-
50	++	+	+	++	-	-
51	++	+	+	++	-	-
52	++	++	+	++	-	-
53	++	++	++	++	-	-
54	++	++	++	++	-	-
55	++	++	+	++	-	-
56	++	++	++	++	-	-
57	++	++	+	++	-	-
58	++	++	+	++	-	-
59	++	++	+	++	-	-
60	++	++	+	++	-	-
61	++	++	+	++	-	-
62	++	++	+	++	-	-
63	++	++	+	++	-	-
64	++	++	+	++	-	-
65	++	++	+	++	-	-
66	++	++	+	++	-	+
67	++	++	+	++	-	-
68	++	++	+	++	-	-

69	++	++	+	++	+	-
70	++	++	+	++	-	-
71	++	++	+	++	-	-
72	++	++	+	++	-	-
73	++	++	+	++	-	-
74	++	ND	ND	ND	-	-
75	++	++	+	++	-	-
76	++	++	+	++	-	-
77	++	++	+	++	-	-
78	++	++	+	++	-	-
79	++	+	+	++	-	-
80	++	ND	ND	+	-	-
81	++	+	+	++	-	-
82	++	++	+	++	-	-
84	++	ND	ND	++	-	-
85	++	ND	ND	++	-	-
86	++	++	++	++	-	-
87	++	ND	ND	++	-	-
88	++	++	+	++	-	-
89	++	++	-	++	-	-
90	++	++	+	++	-	-
91	++	++	+	++	-	-
92	++	ND	ND	+	-	-
93	++	++	+	++	-	-
94	+	ND	ND	+	-	-
95	++	++	+	++	-	-

a) ++ IC₅₀<50 нМ, + IC₅₀<1000 нМ, - >1000 нМ.

b) ++ IC₅₀<10 нМ; + IC₅₀<1000 нМ; c) - <30%; + >30%.

ND: не проводили.

Таблица 4

Данные скрининга *in vitro*: изозим киназы и значения клеточной активности для выбранных иллюстрируемых соединений

Тестируемое соединение	Ингибирование P13 киназы			Клеточная активность Значения IC ₅₀ (H ₂ O ₂ индуцированный pAkt (нМ) Клетки D-U937
	Значения IC ₅₀ в отношении указанного изозима (нМ)			
Пример	δ	γ	α	
1	7	234	199	1,1
4	12	20	17	1,8
5	20	16	20	0,58
15	4	289	1966	0,57
37	12	1613	474	0,33
86	36	22	27	0,41
89	3	47	1486	0,2

LPS-индуцированная нейтрофилия у мышей: определение эффекта и продолжительности действия

Не подвергаемым голоданию мышам эндотрахеальным путем вводили либо носитель, либо тестируемое вещество в моменты времени ("преддоза"), обозначенный относительно начала обработки LPS. В T=0 мышей помещали в экспозиционную камеру и подвергали действию LPS. Через 8 ч провокации LPS животных подвергали анестезии, канюлировали трахею и BALF экстрагировали инфузией и извлечением

1 мл PBS в легкие через трахеальный зонд. Полные и дифференциальные лейкоцитарные индексы в образцах BALF измеряли, используя гемоцитометр Neubaug. Цитоспиновые мазки образцов BALF получали центрифугированием при 200 об/мин в течение 5 мин при температуре окружающей среды и окрашивали, используя системы окрашивания DiffQuik (Dade Behring). Клетки подсчитывали, используя масляную иммерсионную микроскопию.

Результаты для соединения примера 1 показаны на фиг. 4. Верхняя группа раскрывает эффект на число нейтрофилов BAL после введения примера 1, когда соединение вводили за 2 ч до провокации LPS. Нижняя группа показывает результаты динамики эксперимента по ингибированию нейтрофиллеса BAL примером 1, когда соединение вводят в различные моменты времени до провокации эндотоксином. Данные по числу нейтрофилов представлены как полное и дифференциальное число (тестируемое вещество относительно носителя) клеток на 1 мл BALF, среднее \pm S.E.M. (n=8).

Профили двух дополнительных соединений: производное карбоновой кислоты, пример 4, и морфолинамид, пример 5, определяли в этой модели воспаления легкого. Обработка животных тестируемым соединением за 2 ч до провокации эндотоксином привела к сопоставимому и дозозависимому ингибированию вызванной воспалительной реакции, определяемому измерением входящего тока нейтрофилов в легкое (табл. 5).

Таблица 5

Тестируемое соединение	% ингибирования нейтрофилов в BAL в указанных дозах (мг/мл)		
	(0,05)	(0,2)	(1,0)
Пример No.	(0,05)	(0,2)	(1,0)
4	3,2	47,2	64,6
5	4,8	37,7	58,5

Однако увеличивая период между фармакотерапией и последующей провокацией LPS от 2 до 8 ч, было возможно отличить различие в продолжительности действия двух соединений при введении в одной и той же дозе. В этих условиях теста уровень противовоспалительной активности соединения примера 5 все еще составлял более половины его первоначального значения, как было определено через 2 ч после фармакотерапии, в момент времени 8 ч (табл. 6). Напротив, в тех же самых условиях остаточный противовоспалительный эффект соединения примера 4 уменьшался на 90% до незначительного уровня (ингибирование <5%), что демонстрирует, что его фармакологическая активность является намного менее пролонгированной.

Таблица 6

Сравнение активности соединений примеров 4 и 5 по ингибированию вызванной (LPS) воспалительной реакции в легких мышей через 2 и 8 ч после введения

Тестируемое соединение	% ингибирования в дозе 0,2 мг/мл в указанное время (ч)		% уменьшения ингибирования в 8 ч по сравнению с 2 ч
	(2)	(8)	
Пример No.	(2)	(8)	
4	47,2	12,9	73
5	37,7	21,2	44

Модель сигаретного дыма

Мышей A/J (самцы, 5 недель) подвергали действию сигаретного дыма (4%-ный сигаретный дым, разбавленный сжатым воздухом) в течение 30 мин/сутки в течение 11 дней, используя систему Tobacco Smoke Inhalation Experiment System for small animals (Model SIS-CS; Sibata Scientific Technology, Токио, Япония). Тестируемые вещества вводили через нос (35 мкл раствора в 50% ДМСО/PBS) и терапевтически два раза в день в течение 3 дней после заключительного экспонирования к сигаретному дыму. Через 12 ч после последнего введения животных подвергали анестезии, трахею канюлировали и собирали лаваж бронхоальвеолярной жидкости (BALF). Число альвеолярных макрофагов и нейтрофилов определяли анализом FACS (EPICS® ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, Калифорния, США), используя противомышиное антитело MOMA2 (макрофаг) или противомышиное антитело 7/4 (нейтрофил).

Результаты для соединения примера 1 показаны на фиг. 5 для нейтрофилов (верхняя группа) и для активированных альвеолярных макрофагов (нижняя группа). Модель сигаретного дыма, используемая для этого исследования, как сообщалось, является системой рефрактерности к кортикостероидам [То, Y. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182:897-904; Medicherla, S. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008,

324:921-9], данные показывают, что дексаметазон (0,3-10 мг/кг, перорально) был неактивным. Результаты, полученные для примера 1, демонстрируют, что соединение обладает противовоспалительной активностью при введении в рамках монотерапии. Кроме того, когда пример 1 вводили совместно с пропионатом флутиказона в дозе, которая не вызывает эффекта в рамках монотерапии, было обнаружено выраженное повышение противовоспалительной активности. Данные для числа клеток показаны как среднее \pm SEM.

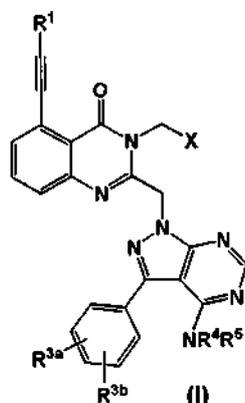
По всему тексту описания и формулы изобретения, которая следует, если из контекста не следует иное, слово "включает" и такие вариации, как "включают" и "включающий", подразумевают включение заявленного целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий, но не исключая любое другое целое число, стадию, группу целых чисел или группу стадий.

Все патенты и заявки на патент, упомянутые здесь, полностью включены путем ссылки.

Заявка, частями которой являются это описание и формула изобретения, может использоваться как основание для приоритета относительно любой последующей заявки. Формула изобретения такой последующей заявки может быть направлена на любой признак или комбинацию признаков, описанных здесь. Они могут принимать форму продукта, композиции, способа или применения и могут включать, например и без ограничений, формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



в которой R¹ выбран из группы, состоящей из

-H;

разветвленной или неразветвленной C₁₋₁₀ алкильной цепи, в которой по меньшей мере один атом углерода заменен кислородом;

-CH₂CH₂CH₂OH;

-CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH;

-CH₂NHCONH₂;

-C_{1,3} алкилен-CO₂H;

-CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂H;

-CH₂CH₂CH₂C(O)NHCH(CH₃)₂;

-CH₂CH₂CH₂C(O)(CH₃)₂;

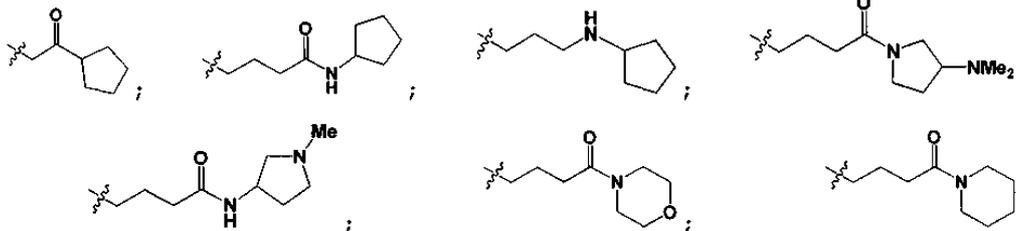
-CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂OCH₃;

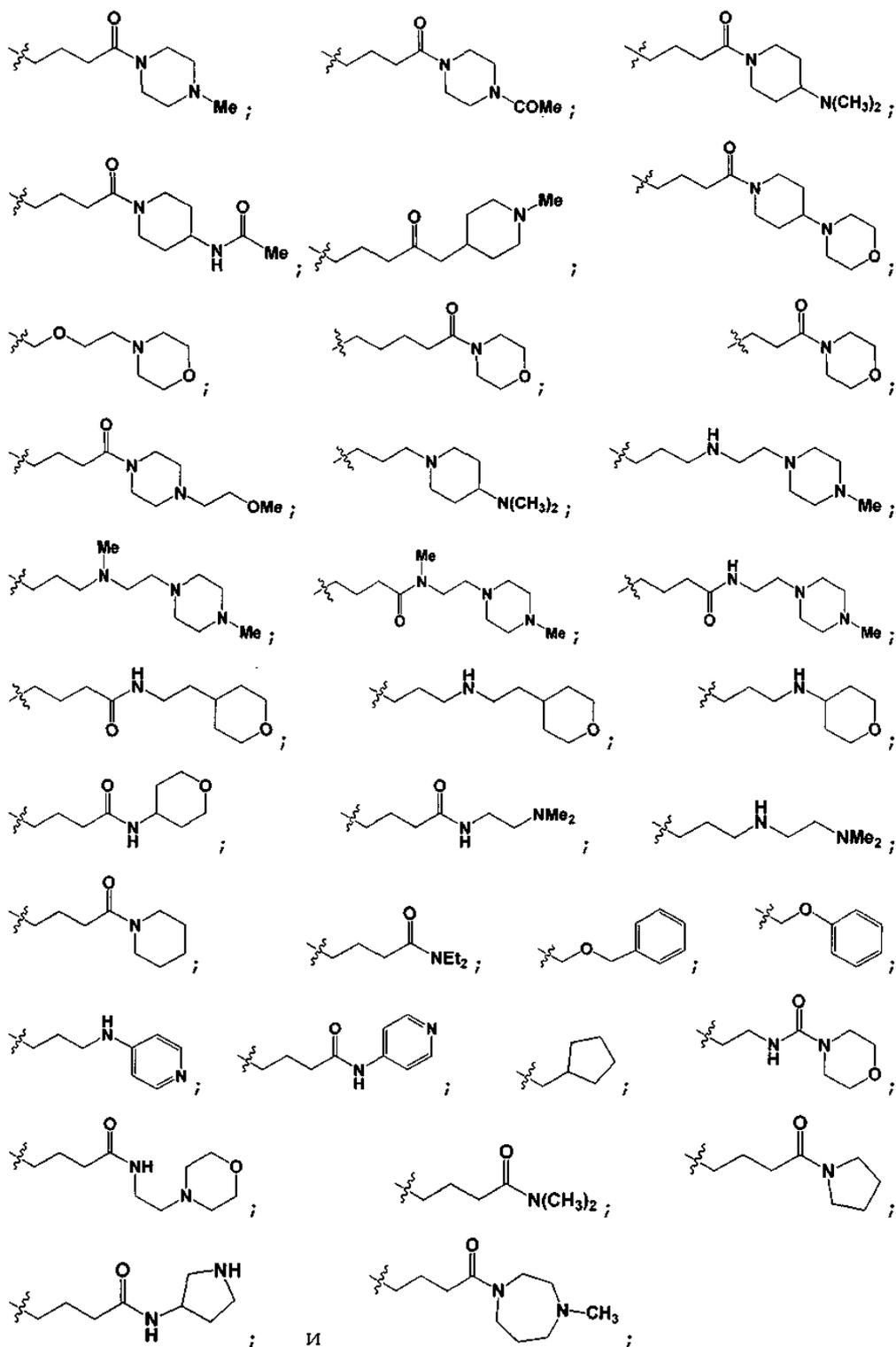
-CH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂;

-CH₂CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₂OCH₃)₂;

-CH₂NHC(O)CH₂NHC(O)CH₃;

-CH₂CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂OCH₃;





X обозначает фенил или C_{5-9} гетероарил, каждый из которых замещен R^{2a} и R^{2b} , причем R^{2a} выбран из водорода, $-C_{1-3}$ алкила, галогена, гидроксила, циано, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкокси, $-S(O)_q C_{1-3}$ алкила; $C(O)OC_{1-6}$ алкила, $-NC(O)NC_{1-6}$ алкила, $-NC(O)C_{1-6}$ алкила, $-C(O)NC_{1-6}$ алкила и $-C(O)C_{1-6}$ алкила; и

R^{2b} выбран из водорода, C_{1-3} алкила, галогена, гидроксила, циано, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкокси и $-C_{0-6}$ алкил- $S(O)_q C_{1-3}$ алкила;

R^{3a} обозначает гидроксил;

R^{3b} выбран из водорода, галогена и $-C_{1-3}$ алкокси;

R^4 обозначает водород;

R^5 обозначает водород;

q означает 0 или целое число 1 или 2;

при условии, что соединение формулы (I) не является 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис(2-

метоксиэтил)гекс-5-инамидом;

или его фармацевтически приемлемая соль, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

2. Соединение формулы (I) по п.1, в котором R¹ обозначает водород или -CH₂CH₂CH₂C(O)OH.
3. Соединение формулы (I) по п.1, в котором R¹ обозначает -CH₂CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₂OCH₃)₂.
4. Соединение формулы (I) по п.1, в котором R¹ обозначает -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃.
5. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-4, в котором R^{2a} выбран из группы, включающей хлор, фтор, циано, метокси, трифторметил и SO₂CH₃.
6. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-5, в котором R^{2a} находится в орто-положении.
7. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-6, в котором R³ находится в мета-положении.
8. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-7, в котором R³ находится в пара-положении.
9. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-8, в котором гетероарил представляет собой C₅₋₉-членное ароматическое карбоциклическое кольцо или бициклическую кольцевую систему, включающую один или более (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S.
10. Соединение формулы (I) по п.1, причем соединение выбрано из следующих соединений:
 - 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он;
 - 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)проп-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он;
 - 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он;
 - 6-(2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)гекс-5-иновая кислота;
 - 2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он;
 - 3-((2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)проп-1-ин-1-ил)-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((4-амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(5-(циклопентиламино)пент-1-инил)хиназолин-4(3H)-он;
 - 2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-(2-морфолиноэтокси)проп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он;
 - 2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он;
 - 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он;
 - 2-((4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-

4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (2-фторбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (2-фторбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3-метоксибензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3-метоксибензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3- (трифторметил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3- (трифторметил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (4-хлорбензил) -5-этинил хиназолин-4 (3H) -он. ;

2 - ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4- (метилсульфонил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4- (метилсульфонил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (4- (трифторметил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;

3 - ((2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-4-оксохиназолин-3 (4H) -ил) метил) бензонитрил;

2 - ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-

- d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3- (3- (метилсульфонил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 3 - ((2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-4-оксохиназолин-3 (4H) -ил) метил) бензонитрил;
- 2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (4-хлорбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (4-хлорбензил) -5 - (3-метоксипроп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (3-метоксибензил) -5 - (3-метоксипроп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (3-метоксипроп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3 - (4- (трифторметил) бензил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (3 - (2-метоксиэтокси) проп-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3 - ((5-метилизоксазол-3-ил) метил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3 - ((5-метилизоксазол-3-ил) метил) хиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (3-хлор-2-фторбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2, 6-дифторбензил) -5-этинилхиназолин-4 (3H) -он;

- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(4-хлор-2-фторбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-(3-метоксипроп-1-инил)-3-(3-(трифторметил)бензил)хиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(4-фторбензил)хиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(3-циклопентилпроп-1-инил)хиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-(3-(бензилокси)проп-1-инил)-3-(2-хлорбензил)хиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-5-(5-гидроксипент-1-инил)хиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(2-фтор-5-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3,4-дихлорбензил)-5-этинилхиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-бензил-5-этинилхиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(2-трифторметилбензил)хиназолин-4(3H)-он;
- 2 - (4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-этинил-3-(4-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он;

- 4 - ((2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-4-оксохиназолин-3 (4*H*) -ил) метил) бензонитрил;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -5-этинил-3 - (2-фтор-4-метоксибензил) хинаязолин-4 (3*H*) -он;
- 1 - (3 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) проп-2-инил) карбамид;
- 2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-фторбензил) -5 - (3 - (2 - (2-метоксиэтокси) этокси) проп-1-инил) хинаязолин-4 (3*H*) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-фтор-3-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5-этинилхинаязолин-4 (3*H*) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (3-феноксипроп-1-инил) хинаязолин-4 (3*H*) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-фторбензил) -5 - (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хинаязолин-4 (3*H*) -он;
- 6 - (2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -*N*- (2-метоксиэтил) гекс-5-инамид;
- 2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (7-морфолино-7-оксогепт-1-ин-1-ил) хинаязолин-4 (3*H*) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (5-морфолино-5-оксопент-1-ин-1-ил) хинаязолин-4 (3*H*) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - ((5-метилпиразин-2-ил) метил) -5 - (6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хинаязолин-4 (3*H*) -он;
- 2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (6-оксо-6-

(пиперидин-1-ил) гекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

6 - (2 - ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N,N-диэтилгекс-5-инамид;

7 - (2 - ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) гепт-6-иновая кислота;

2-Ацетамидо-N-(3-(2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) проп-2-ин-1-ил) ацетамид;

2 - ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (3-метокси-5-(трифторметил) бензил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (бензо [b] тиофен-2-илметил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3-(4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-фтор-3-метоксибензил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

3 - ((2 - ((4-амино-3-(3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) -4-оксохиназолин-3 (4H) -ил) метил) метилбензоат;

2 - ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - ((1-метил-1H-пиразол-4-ил) метил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (бензофуран-5-илметил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - ((2-метилтиазол-4-ил) метил) -5-(6-морфолино-6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил) -6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

2 - ((4-Амино-3-(3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-

d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (6- (4-морфолинопиперидин-1-ил) -6-оксогекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3H) -он;

5- (6- (4-Ацетилпиперазин-1-ил) -6-оксогекс-1-ин-1-ил) -2- ((4-амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

N- (4- (2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) бут-3-ин-1-ил) морфолин-4-карбоксамид;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -5- (5- (бис (2-метоксиэтил) амино) пент-1-инил) -3- (2-хлорбензил) хиназолин-4 (3H) -он;

6- (2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N-циклопентилгекс-5-инамид;

6- (2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) гекс-5-инамид;

6- (2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N- (2-морфолиноэтил) гекс-5-инамид;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (6- (4- (2-метоксиэтил) пиперазин-1-ил) -6-оксогекс-1-инил) хиназолин-4 (3H) -он;

6- (2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N- (2- (диметиламино) этил) гекс-5-инамид;

6- (2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N- (пиридин-4-ил) гекс-5-инамид;

6- (2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -N- (пиридин-4-ил) гекс-5-инамид;

2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (6 - (4 - (диметиламино) пиперидин-1-ил) -6-оксогекс-1-инил) хиназолин-4 (3*H*) -он;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -*N, N*-бис (2-метоксиэтил) гекс-5-инамид;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -*N*- (2 - (4-метилпиперазин-1-ил) этил) гекс-5-инамид;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -*N*-метил-*N*- (2 - (4-метилпиперазин-1-ил) этил) гекс-5-инамид;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -*N*-изопропилгекс-5-инамид;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -*N*-изопропилгекс-5-инамид;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -*N, N*-диметилгекс-5-инамид;

2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (6-оксо-6- (пирролидин-1-ил) гекс-1-ин-1-ил) хиназолин-4 (3*H*) -он;

6 - (2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-5-ил) -*N*- (пирролидин-3-ил) гекс-5-инамид;

2 - ((4-Амино-3 - (4-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-*d*] пиримидин-1-ил) метил) -3 - (2-хлорбензил) -5 - (6 - (3 - (диметиламино) пирролидин-1-ил) -6-оксогекс-1-инил) хиназолин-4 (3*H*) -он;

2 - ((4-Амино-3 - (3-гидроксифенил) -1*H*-пиразоло [3, 4-

d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (6- (3- (диметиламино) пирролидин-1-ил) -6-оксогекс-1-инил) хиначолин-4 (3H) -он;

2- ((4-Амино-3- (4-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (6- (4-метил-1, 4-дiazепан-1-ил) -6-оксогекс-1-инил) хиначолин-4 (3H) -он,

2- ((4-Амино-3- (3-гидроксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (6- (4-метил-1, 4-diazепан-1-ил) -6-оксогекс-1-инил) хиначолин-4 (3H) -он,

2- ((4-Амино-3- (4-гидрокси-3-метоксифенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) метил) -3- (2-хлорбензил) -5- (6-морфолино-6-оксогекс-1-инил) хиначолин-4 (3H) -он;

или его фармацевтически приемлемая соль, включая все стереоизомеры, таутомеры и изотопные производные.

11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-10, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

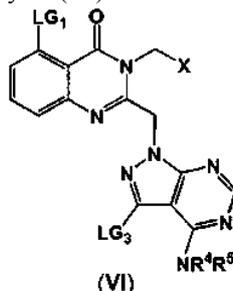
12. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-10 в качестве лекарственного средства.

13. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-10 в лечении или профилактике состояния, выбранного из COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астмы, детской астмы, муковисцидоза, саркоидоза, идиопатического легочного фиброза, аллергического ринита, ринита, синусита, аллергического конъюнктивита, конъюнктивита, аллергического дерматита, контактного дерматита, псориаза, язвенного колита, воспаления сустава, вторичного по отношению к ревматоидному артриту или остеоартриту, ревматоидного артрита, панкреатита, кахексии, ингибирования роста и метастаза опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак желудка, колоректальный рак и злокачественную меланому.

14. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-10 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики состояния, выбранного из COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астмы, детской астмы, муковисцидоза, саркоидоза, идиопатического легочного фиброза, аллергического ринита, ринита, синусита, аллергического конъюнктивита, конъюнктивита, аллергического дерматита, контактного дерматита, псориаза, язвенного колита, воспаления сустава, вторичного по отношению к ревматоидному артриту или остеоартриту, ревматоидного артрита, панкреатита, кахексии, ингибирования роста и метастаза опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак желудка, колоректальный рак и злокачественную меланому.

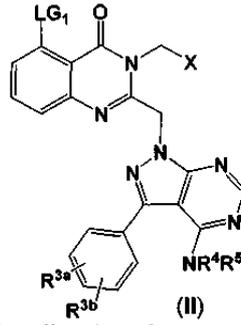
15. Способ лечения состояния, выбранного из COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астмы, детской астмы, муковисцидоза, саркоидоза, идиопатического легочного фиброза, аллергического ринита, ринита, синусита, аллергического конъюнктивита, конъюнктивита, аллергического дерматита, контактного дерматита, псориаза, язвенного колита, воспаления сустава, вторичного по отношению к ревматоидному артриту или остеоартриту, ревматоидного артрита, панкреатита, кахексии, ингибирования роста и метастаза опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак желудка, колоректальный рак и злокачественную меланому, который включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп.1-10 или фармацевтической композиции по п.11.

16. Промежуточное соединение формулы (VI)



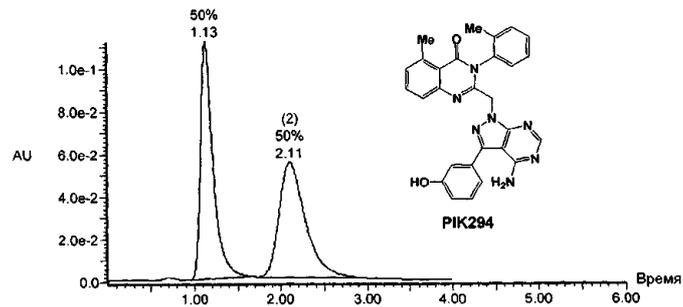
в которой LG₁ и LG₃ независимо обозначают галоген, а X, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные в п.1.

17. Промежуточное соединение формулы (II)



в которой LG_1 обозначает галоген, а X , R^{3a} , R^{3b} , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в п. 1. 18. Промежуточное соединение по п.16 или 17, в котором LG_1 обозначает бром.

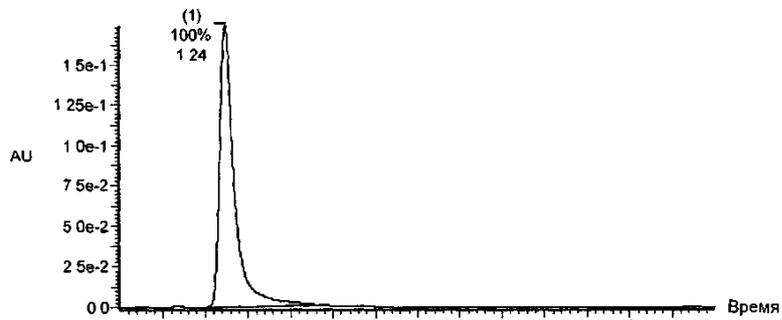
Анализ методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой PIK294:



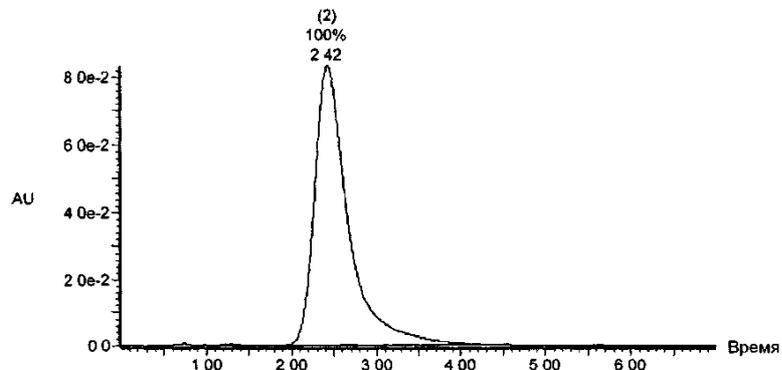
Условия: Chiralpak AD-H с элюированием смесью 70:30 гептан:IPA, УФ-детекция при 254 нм

Фиг. 1

Разделение методом препаративной хиральной ВЭЖХ атролизомеров PIK294



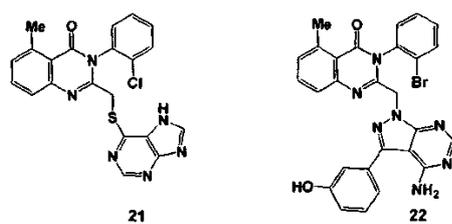
Условия колонка Chiralpak AD-H, 70 30 гептан IPA, изомер 1 время удерживания = 1,24 мин



Условия колонка Chiralpak AD-H, 70 30 гептан IPA, изомер 1 время удерживания = 1,24 мин

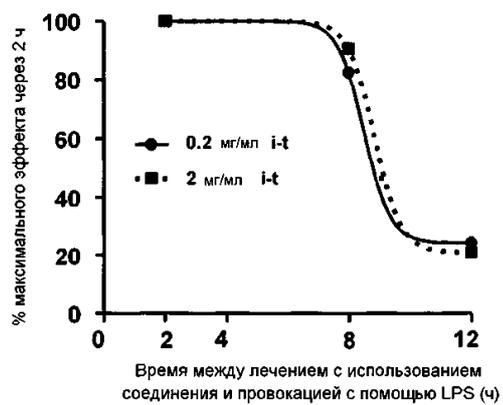
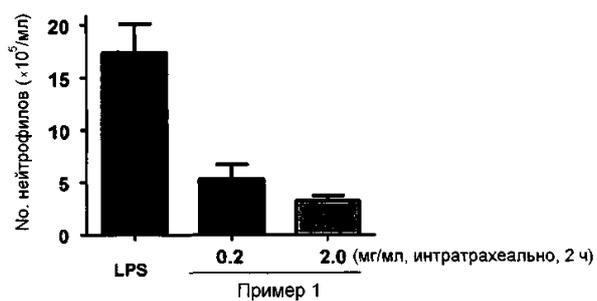
Фиг. 2

Разделение N-3 арил хиназолинов на атропизомеры хиральной ВЭЖХ



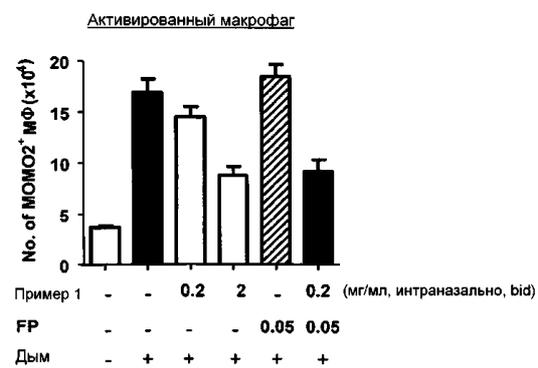
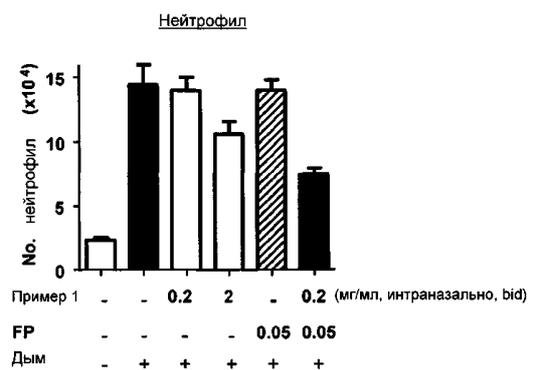
Фиг. 3

Ингибирование LPS-индуцированной нейтрофилии у мышей соединением из Примера 1



Фиг. 4

Ингибирование соединением из Примера 1 индуцированного сигаретным дымом притока макрофагов и нейтрофилов в легкие у мышей



Фиг. 5

