



(51) МПК
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 498/14 (2006.01); *C07D 513/04* (2006.01); *A61K 31/519* (2006.01); *A61P 35/00* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016112164, 03.10.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.10.2014

Дата регистрации:
15.10.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.10.2013 EP 13187386.1

(43) Дата публикации заявки: 09.11.2017 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 15.10.2018 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.05.2016

(86) Заявка РСТ:
EP 2014/071227 (03.10.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/049369 (09.04.2015)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

**ЦМИЛЬЯНОВИЦ Владимир (CH),
 ХЕБАЙСЕН Пол (CH),
 ДЖЕКсон Айлин (CH),
 БОФИС Флоран (FR),
 БОНЕКЕР Томас (CH),
 ВИМАНН Маттиас (CH)**

(73) Патентообладатель(и):

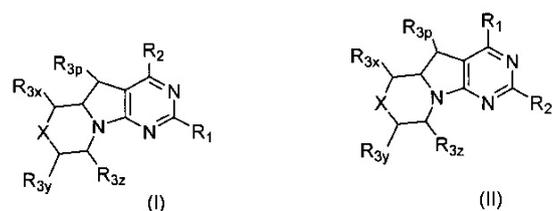
**УНИВЕРСИТЕТ БАЗЕЛЬ (CH),
 ПИКУР ТЕРАПЬЮТИКС АГ (CH)**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2012167606 A1,13.12.2012. RU 2478635 A,10.04.2013. RU 2429006 C2, 20.09.2011. RU 2246496 C1, 20.02.2005.

(54) КОНФОРМАЦИОННО ОГРАНИЧЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ PI3K И mTOR

(57) Реферат:

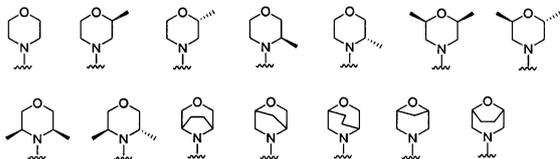
Изобретение относится к новым соединениям формулы (I) и (II), и их стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям, ингибирующим фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), которые являются конформационно ограниченными. Соединения могут быть использованы для лечения рака, модулируемого PI3K. В формулах (I) и (II)



R₁ представляет собой

RU 2 669 696 C2

RU 2 669 696 C2



и волнистые линии означают место присоединения R₁;

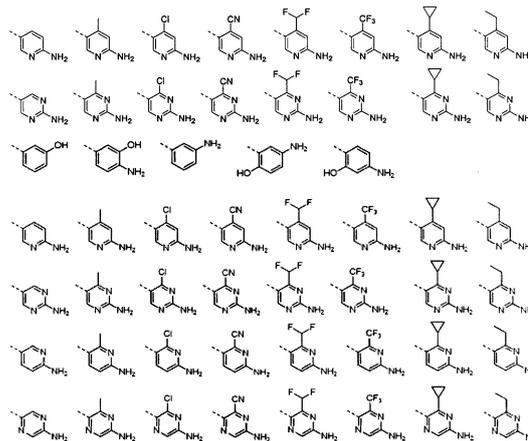
X выбран из группы, состоящей из O и NR₇;

R_{3x}, R_{3y}, R_{3z} и R_{3r} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и этила;

R₅, R₆ и R₇ независимо выбраны из H и C₁-C₆ алкила;

R₂ независимо выбран из групп, состоящих из фенила и моноциклического гетероарила с 1-2 гетероатомами азота с 1-2 заместителями, выбранными из C₁-C₄ алкила, циклопропила, F,

Cl, Br, I, -OR₅, CN, CF₃, CHF₂, CFH₂, NR₇COR₅ и NR₅R₆. Предпочтительно R₂ представляет



3 н. и 10 з.п. ф-лы, 6 табл., 10 пр.

R U 2 6 6 9 6 9 6 C 2

R U 2 6 6 9 6 9 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 498/14 (2006.01); C07D 513/04 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01); A61P 35/00 (2006.01)(21)(22) Application: **2016112164, 03.10.2014**(24) Effective date for property rights:
03.10.2014Registration date:
15.10.2018

Priority:

(30) Convention priority:
04.10.2013 EP 13187386.1(43) Application published: **09.11.2017** Bull. № 31(45) Date of publication: **15.10.2018** Bull. № 29(85) Commencement of national phase: **04.05.2016**(86) PCT application:
EP 2014/071227 (03.10.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/049369 (09.04.2015)Mail address:
**190000, Sankt-Peterburg, VOKH-1125,
PATENTIKA**

(72) Inventor(s):

**TSMILYANOVITS Vladimir (CH),
KHEBAJSEN Pol (CH),
DZHEKSON Ajlin (CH),
BOFIS Floran (FR),
BONEKER Tomas (CH),
VIMANN Mattias (CH)**

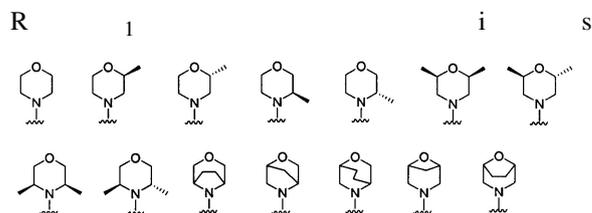
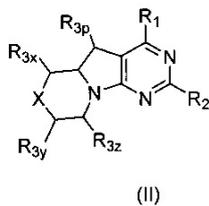
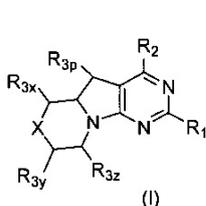
(73) Proprietor(s):

**UNIVERSITET BAZEL (CH),
PIKUR TERAPYUTIKS AG (CH)**(54) **CONFORMATIONALLY RESTRICTED PI3K AND MTOR INHIBITORS**

(57) Abstract:

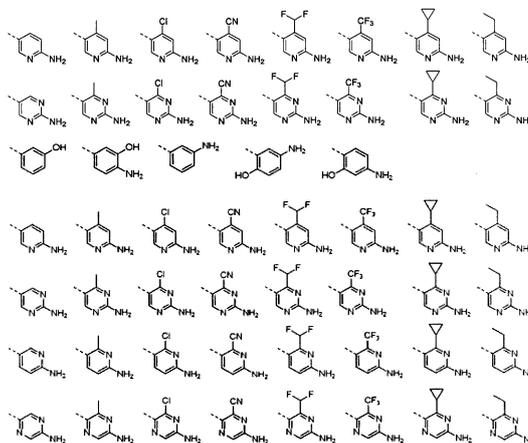
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of formula (I) and (II) and their stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts that inhibit phosphoinositide-3-kinase (PI3K) and a mammalian target of rapamycin (mTOR), that are conformationally restricted. In formulae (I) and (II)



and the wavy lines indicate bonding site of R_1 ; X is selected from the group consisting of O and NR₇; R_{3x}, R_{3y}, R_{3z} and R_{3p} are independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl and ethyl; R₅, R₆ and R₇ are independently selected from H and C₁-C₆ alkyl; R₂ is independently selected from the groups

consisting of both phenyl and monocyclic heteroaryl with 1 to 2 nitrogen heteroatoms with 1 to 2 substituents selected from C₁-C₄ alkyl, cyclopropyl, F, Cl, Br, I, -OR₅, CN, CF₃, CHF₂, CFH₂, NR₇COR₅ and NR₅R₆. Preferably, R₂ represents



EFFECT: compounds can be used to treat cancer, modulated with PI3K.

13 cl, 6 tbl, 10 ex

R U
2 6 6 9 6 9 6
C 2

R U
2 6 6 9 6 9 6
C 2

Область техники

Изобретение относится к новым морфолинодигидропирролопиримидинам и родственным соединениям в качестве терапевтических средств и диагностических зондов, подходящих для модулирования клеточной активности, такой как передача сигнала, пролиферация, дифференцировка, запрограммированная гибель клеток, миграция и секреция цитокинов. Соединения согласно изобретению модулируют активность киназы, в частности активность фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), киназы ДНК-ПК и АТМ.

Уровень техники

Протеинкиназы участвуют в сигнальных событиях, которые регулируют активацию, рост, дифференцировку, выживание и миграцию клеток в ответ на внеклеточные медиаторы или стимулы, включая факторы роста, цитокины или хемокины. В целом указанные киназы подразделяются на две группы: те, которые предпочтительно фосфорилируют остатки тирозина и те, которые предпочтительно фосфорилируют остатки серина и/или треонина. Тирозинкиназы включают трансмембранные рецепторы фактора роста, например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), и цитозольные нерецепторные киназы, включая киназы семейства Src, киназы семейства Syk и киназы семейства Tec.

Чрезмерно высокая активность протеинкиназы встречается во многих заболеваниях, включая рак, метаболические заболевания, иммунологические заболевания и воспалительные нарушения. Она может быть вызвана либо непосредственно, либо опосредованно через нарушение механизмов контроля из-за мутации, сверхэкспрессии или чрезмерной активации фермента.

Протеинтирозинкиназы, представляющие собой как рецепторные тирозинкиназы, так и нерецепторные киназы, необходимы для активации и пролиферации клеток иммунной системы. Одним из самых ранних выявляемых событий при активации иммунорецептора в тучных клетках, Т-клетках и В-клетках, является стимуляция нерецепторных тирозинкиназ. Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) были ранее идентифицированы как липидные киназы, связанные с вирусными онкогенами [Whitman et al., Nature 315:239-242 (1985)], и за последние 20 лет связь между раком и PI3K получила дополнительные обоснования [Wymann et al., Curr. Opin. Cell Biol. 17:141-149 (2005)]. С тех пор было обнаружено, что PI3K модулируют широкий спектр клеточной активности и являются центром регулирования роста и метаболизма. Генетически модифицированные мыши в отношении пути PI3K и исследование у человека наследственных заболеваний таких, как синдром Коудена, туберозный склероз, атаксия телеангиэктазия, миотубулярная миопатия, связанная с X-хромосомой, и нейропатия Шарко-Мар-Тута, обеспечили дальнейшее понимание клеточной и системной роли сигнализации фосфоинозотида. Нарушение регуляции уровней фосфоинозитидная и, в частности, продукт PI3K I класса, PtdIns (3,4,5)P₃, участвует в патогенезе рака, хроническом воспалении, аллергии, метаболическом заболевании, диабете и сердечно-сосудистых проблемах.

PI3K представляют собой семейство ферментов, которые фосфорилируют положение 3'-ОН инозитольного кольца фосфоинозитидов. Они были разделены на три класса на основе структурных особенностей и специфичности по липидному субстрату *in vitro* [Marone et al., Biochimica et Biophysica Acta 1784:159-185 (2008)]. PI3K I класса образуют гетеродимеры, которые содержат от одного из четырех тесно связанных каталитических субъединиц размером приблиз. 110 кДа, и связанной с ними регуляторной субъединицы, принадлежащих к двум разным семействам. *In vitro* они способны преобразовывать

PtdIns в PtdIns-3-P, PtdIns-4-P в PtdIns(3,4)P₂, и PtdIns (4,5)P₂ в PtdIns (3,4,5)P₃, но *in vivo* субстрат представляет собой PtdIns(4,5)P₂ [Cantley et al., *Science* 296:1655-1657 (2002)]. PI3K I класса активируются большим количеством рецепторов клеточной поверхности, включая рецепторы фактора роста, а также рецепторы, связанные с G-белком.

5 PI3KII класса способны фосфорилировать PtdIns и PtdIns-4-P *in vitro*, но их релевантные *in vivo* субстраты все еще находятся на стадии исследования. Этот класс больших (170-200 кДа) ферментов состоит из трех членов, все из которых характеризовались C-концевым доменом гомологии C2. Адапторные молекулы для PI3K II класса до сих пор не были выявлены. PI3K III класса способны только фосфорилировать PtdIns и тем самым генерировать только PtdIns-3-P. Единственным членом этого класса является Vps34, где *S.cerevisiae* Vps34p (мутантный белок 34 вакуолярной сортировки) является прототипом, и было показано, что он играет существенную роль в направленной миграции вновь синтезированных белков из Гольджи в вакуоли дрожжей, которые являются эквивалентом органелл для лизосом у млекопитающих [Schu et al., *Science* 15 260:88-91 (1993)].

Фосфоинозитид-4-киназы (PI4K) фосфорилируют положение 4'-ОН инозитольного кольца PtdIns, и тем самым вырабатывают PtdIns-4-P. Затем указанный липид может быть дополнительно фосфорилирован до PtdIns-4-P 5-киназ для выработки PtdIns (4,5) P₂, которая является основным источником для передачи сигнала фосфолипазы C и PI3K на плазматической мембране. Известны четыре изоформы PI4K: P14K11α и β и P14KIIIα и β. PI4KIII наиболее тесно связаны с PI3K.

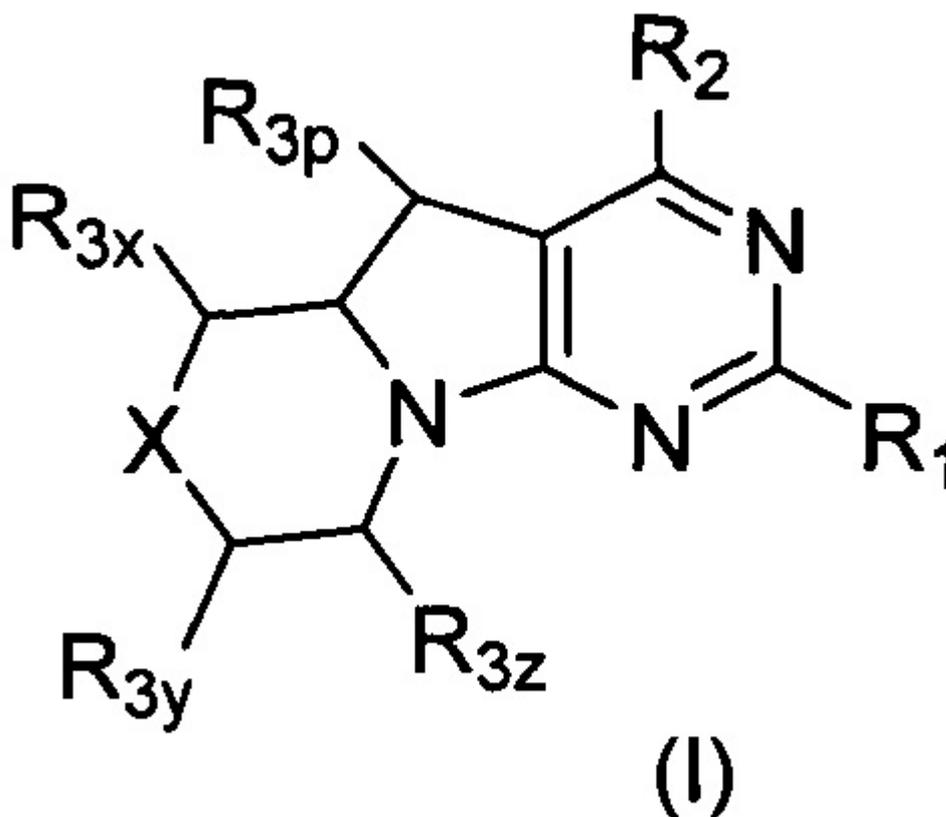
Класс PI3K-родственных белков, называемых PI3K IV класса, состоит из высомолекулярных ферментов с каталитическим ядром, аналогично PI3K и PI4K, и включает мишень рапамицина (mTOR, также известный как FRAP), ДНК-зависимую протеинкиназу (ДНК-ПКс), продукт мутированного гена атаксии телеангиэктазии (АТМ), атаксия-телеангиэктазия родственный белок (АТР), SMG-1 и белок, связанный с доменом трансформации/транскрипции (TRAP). Первые пять членов являются активными серин-треонин протеинкиназами, которые участвуют в регуляции клеточного роста и геномного/транскриптомного контроля [Marone et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 30 1784:159-185 (2008)]. ДНК-ПКС, АТМ, АТР и SMG-1 задействованы в ответах на повреждения ДНК. Единственной активной киназой, не участвующей в повреждении ДНК является mTOR, которая регулируется факторами роста и наличием питательных веществ, и управляет синтезом белка, ростом клеток и пролиферацией. Комплекс 1 мишени рапамицина (mTOR) объединяет передачу сигнала фактора роста (через PI3K/РКВ и каскад Ras/MAPK), оценку энергии (LKB1 и АМПК) и обнаружение питательных веществ. TOR положительно регулирует РКВ/Akt, которая фосфорилирует отрицательный регулятор TSC2 в туберозном склерозном комплексе (TSC), что приводит к активации ГТФазы Rheb и mTOR. Параллельно mTOR стимулирует трансляцию рибосомных белков и, следовательно, биогенез рибосом через активацию [Wullschleger et al., *Cell* 40 124:471 (2006)]. Рапамицин и его производные RAD001 и CCI-779, очень избирательно связываются с FKBP12 и блоками комплекса 1 mTOR (mTORCI). Различные клинические испытания были начаты с использованием рапамицина и производных в основном у пациентов с опухолями, демонстрирующими повышенную передачу сигнала PI3K и гиперактивную mTOR.

45 Путь PI3K является ключевым сигнальным каскадом трансдукции, контролирующим регуляцию клеточного роста, пролиферации, выживания, а также миграцию клеток. PI3K активируются большим количеством различных стимулов, в том числе факторами роста, медиаторами воспаления, гормонами, нейротрансмиттерами и

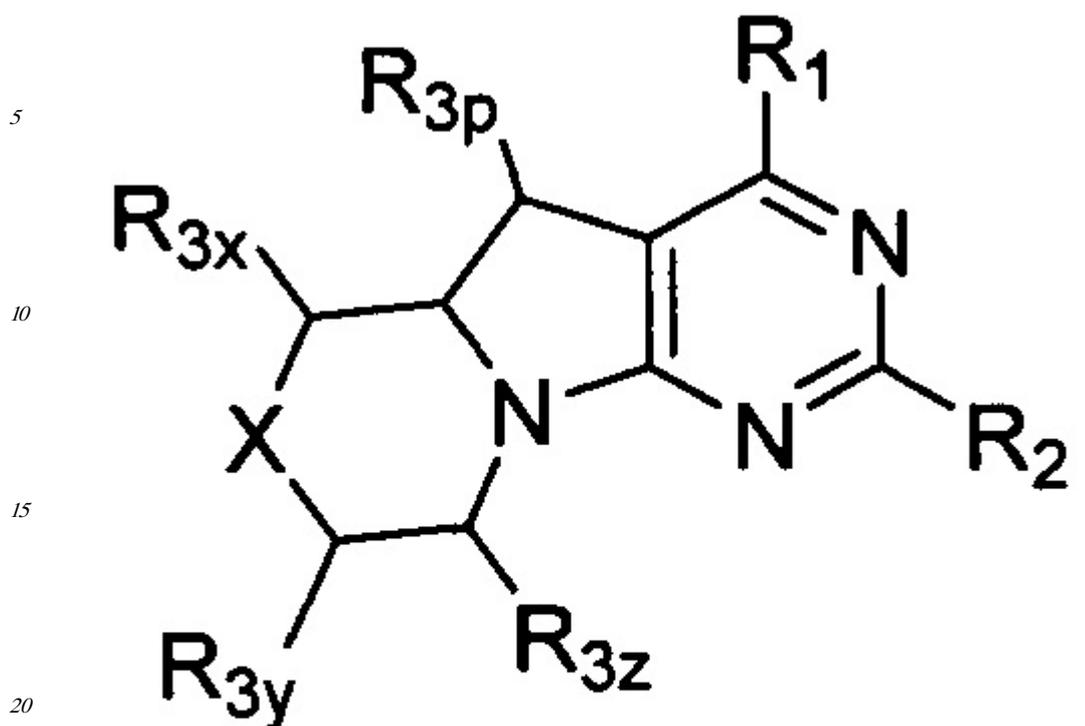
иммуноглобулинами и антигенами [Wymann et al., Trends Pharmacol. Sci. 24:366-376 (2003)]. Все изоформы PI3K α , β и δ PI3K IA класса связаны с одной из регуляторных субъединиц p85/p55/p50, которые имеют два домена SH2, которые связываются с высоким сродством с фосфорилированными мотивами Туг-Х-Х-Мет. Эти мотивы присутствуют в активированных рецепторах фактора роста и их субстратах и многочисленных адапторных белках. Как было описано выше, активация каскада передачи сигнала PI3K/ПКВ оказывает положительное влияние на рост клеток, пролиферацию и выживаемость. Конститутивная повышающая регуляция передачи сигналов PI3K может оказывать негативное воздействие на клетки, приводя к неконтролируемой пролиферации, усиленной миграции и росту, независимому от адгезии. Эти события способствуют не только образованию злокачественных опухолей, но и развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Краткое описание изобретения

Изобретение относится к конформационно ограниченным соединениям формулы (I) или (II)



(I)



25 (II)

фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и их применению в качестве терапевтических средств и диагностических зондов.

30 Кроме того, изобретение относится к применению указанных соединений в качестве ингибиторов киназы и диагностических зондов для киназы, в частности в качестве соединений, ингибирующих фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), с противораковой активностью.

Соединения согласно настоящему изобретению потенциально подходят для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, модулируемых PI3K и mTOR киназами.

35 Соединения ингибируют рост опухолей у млекопитающих, демонстрируют противоопухолевую активность, противовоспалительную активность, иммунорегуляторные свойства и полезные свойства в связанных патологических состояниях. Изобретение также относится к способам применения соединений для *in vitro*, *in situ* и *in vivo* диагностики или лечения клеток млекопитающих и организмов, в частности у онкологических пациентов.

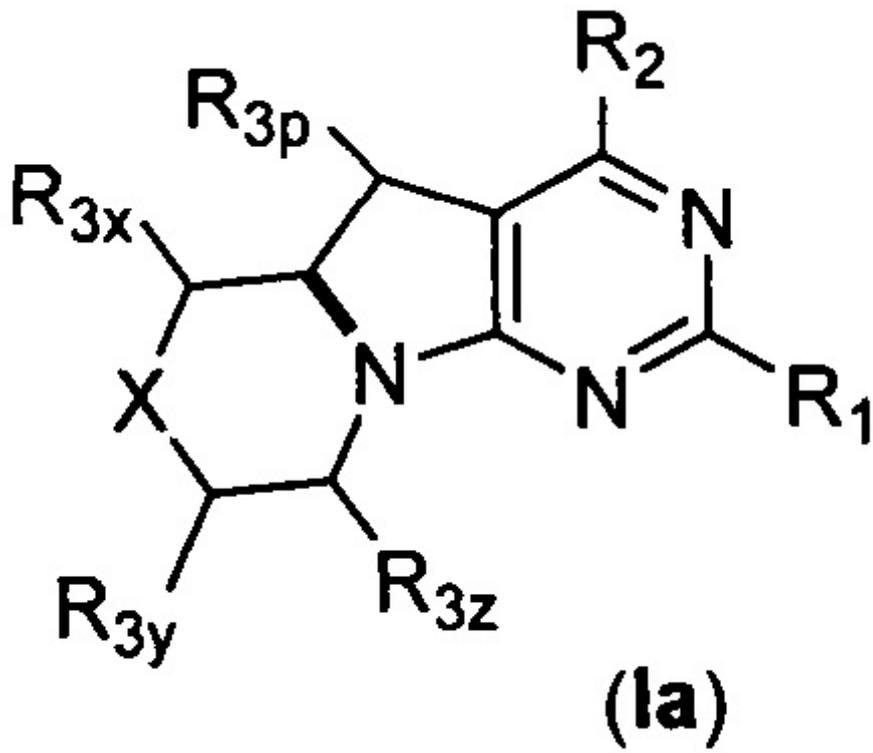
40 Более конкретно, настоящее изобретение относится к энантиомерно обогащенным пиримидиновым соединениям формулы (Ia), (Ib), (IIa) и (IIb)

5

10

15

20

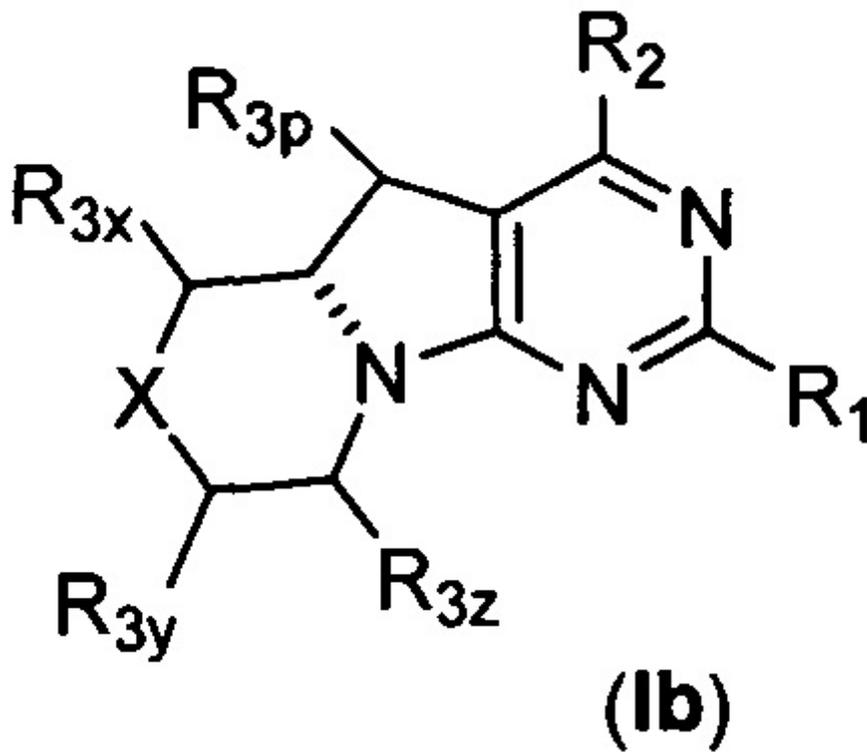


25

30

35

40



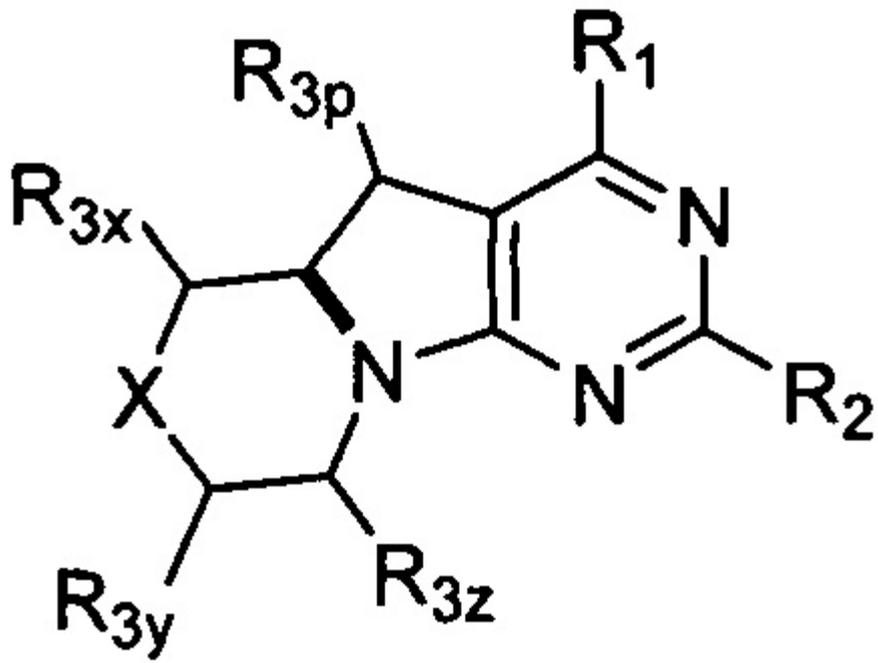
45

5

10

15

20



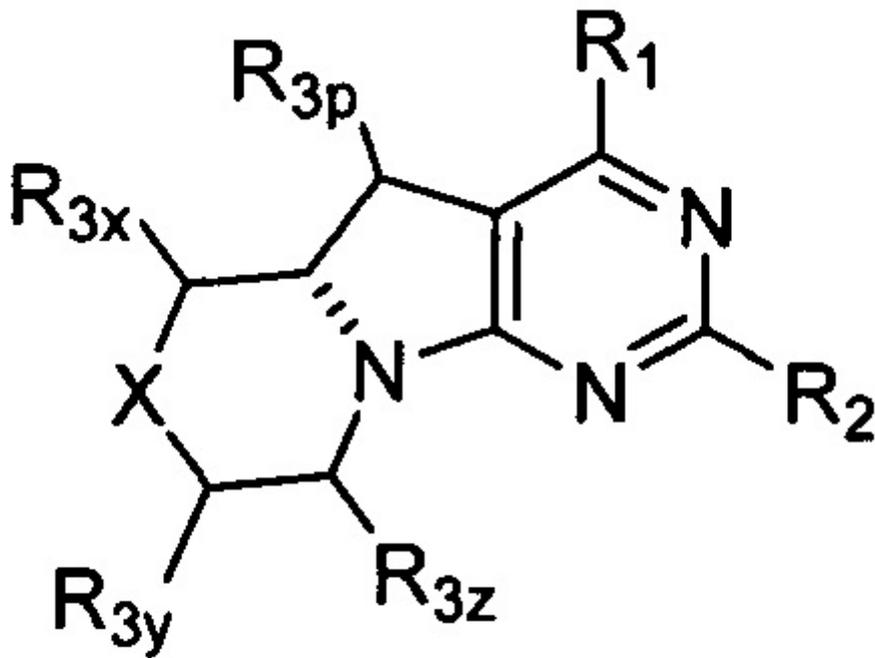
(IIa)

25

30

35

40



(IIb)

45

и их стереоизомерам, геометрическим изомерам, таутомерам, сольватам и фармацевтически приемлемым солям.

Заместители R₁, R₂ и R₃ описаны ниже.

В другом аспекте в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения формулы (I) или (II), в частности формулы (Ia), (Ib), (IIa) или (IIb), и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может

5 дополнительно содержать один или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из антипролиферативных агентов, противовоспалительных агентов, иммуномодулятором, нейротрофических факторов, агентов для лечения заболеваний крови, агентов для лечения диабета, и агентов для лечения иммунодефицитных нарушений.

10 В другом аспекте в изобретении предложен способ ингибирования активности PI3 киназы, включающий приведение PI3 киназы в контакт с эффективным ингибирующим количеством соединения формулы (I) или (II), в частности формулы (Ia), (Ib), (IIa) или (IIb), или его стереоизомером, геометрическим изомером, таутомером, сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

15 В другом аспекте в изобретении предложен способ предотвращения или лечения заболевания или расстройства, модулируемого PI3 киназой, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или (II), в частности формулы (Ia), (Ib), (IIa) и (IIb), или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли.

20 Примеры таких заболеваний, состояний и расстройств, включают, но не ограничиваются ими, гиперпролиферативные нарушения (например, рак, включая меланому и другие виды рака кожи), нейродегенерацию, гипертрофию сердца, боли, мигрени, нейротравматические заболевания, инсульт, диабет, гепатомегалию, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, кистозный фиброз, аутоиммунные заболевания, атеросклероз, рестеноз, псориаз, аллергические заболевания, воспаление,

25 неврологические расстройства, заболевания связанные с гормонами, состояния, связанные с трансплантацией органов, иммунодефицитные расстройства, деструктивные заболевания костей, гиперпролиферативные нарушения, инфекционные заболевания, состояния, связанные с гибелью клеток, агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, хронический миелолейкоз (ХМЛ), заболевания печени, патологические иммунные состояний, включающие активацию Т-клеток, и заболевания ЦНС.

30 В другом аспекте в изобретении предложен способ предотвращения или лечения гиперпролиферативного нарушения, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или (II), в частности формулы (Ia), (Ib), (IIa) или (IIb), или его стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли, по отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными соединениями, имеющими анти-гиперпролиферативные свойства. В дополнительном аспекте в

35 настоящем изобретении предложен способ применения соединения согласно настоящему изобретению для лечения заболевания или состояния, модулируемого PI3 киназой и/или mTOR, у млекопитающего.

40 Дополнительным аспектом настоящего изобретения является применение соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, модулируемого PI3-киназой, у млекопитающего.

Другой аспект настоящего изобретения включает наборы, содержащие соединение формулы (I) или (II), в частности формулы (Ia), (Ib), (IIa), или (IIb), или его стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемая соль,

емкость и необязательно этикетку или вкладыш в упаковку с показаниями для лечения.

Другой аспект настоящего изобретения включает способы получения, способы разделения и способы очистки соединений формулы (I) или (II), в частности формулы (Ia), (Ib), (IIa) или (IIb), и новые промежуточные соединения, подходящие для получения соединений формулы (I) или (II), в частности формулы (Ia), (Ib), (IIa) или (IIb).

Подробное описание изобретения

Далее будет приведено подробное описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых структурах и формулах. В то время как изобретение будет описано в сочетании с перечисленными вариантами реализации, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения указанными вариантами реализации. Напротив, изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определенного формулой изобретения. Специалисту в данной области сможет определить множество методов и материалов, аналогичных или эквивалентных описанным в настоящем документе, которые могут быть использованы для осуществления настоящего изобретения. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается способами и материалами, описанными в настоящем документе.

Определения

Термин «алкил», используемый в настоящем документе, относится к насыщенному одновалентной углеводородной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода (C_1-C_{12}), где указанная алкильная группа может быть независимо замещена одним или более заместителями, описанными ниже. В другом варианте реализации алкильная группа содержит от одного до восьми атомов углерода (C_1-C_8) или от одного до шести атомов углерода (C_1-C_6). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил (н-пропил), 2-пропил (изопропил), 1-бутил (н-бутил), 2-метил-1-пропил (изобутил), 2-бутил (втор-бутил), 2-метил-2-пропил (трет-бутил), 1-пентил (н-пентил), 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, 1-гептил, 1-октил и т.п.

Термин «алкенил» относится к одновалентному углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8), с по меньшей мере одним местом ненасыщенности, т.е. углерод-углеродной sp^2 двойной связью, где алкенильный радикал может быть независимо замещен одним или более заместителями, описанными в настоящем документе, и включают радикалы, имеющие «цис» и «транс» ориентацию, или альтернативно, «E» и «Z» ориентацию. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этиленил или винил ($-CH=CH_2$), аллил ($-CH_2CH=CH_2$) и т.п.

Термин «алкинил» относится к одновалентному углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8), с по меньшей мере одним местом ненасыщенности, т.е. углерод-углеродной sp^2 тройной связью, где алкинильный радикал может быть независимо замещен одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этинил ($-C\equiv CH$), пропирил (пропаргил, $-CH_2C\equiv CH$) и т.п.

Термин «галоген» (или гало) предпочтительно представляет собой хлор или фтор, но также может представлять собой бром или йод.

Термины «карбоцикл», «карбоциклил», «карбоциклическое кольцо» и «циклоалкил» относятся к одновалентному неароматическому, насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, содержащему от 3 до 12 атомов углерода (C_3-C_{12}) в виде

5 Бициклические карбоциклы, содержащие от 7 до 12 атомов, могут быть соединены, например, в виде бициклических [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] систем, и бициклические карбоциклы, содержащие от 9 или 10 атомов в кольце, могут быть соединены, например, в виде бициклических [5,6] или [6,6] систем, или в виде мостиковых систем, таких как бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и бицикло[3.2.2]нонан. Примеры
10 моноциклических карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п.

15 «Арил» означает одновалентный ароматический углеводородный радикал, содержащий 6-20 атомов углерода (C_6-C_{20}), полученной удалением одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Некоторые арильные группы представлены в иллюстративных структурах, как «Ar». Арил включает бициклические радикалы, содержащие ароматическое кольцо,
20 конденсированное с насыщенным, частично ненасыщенным кольцом или ароматическим карбоциклическим кольцом. Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются ими, радикалы, образованные из бензола (фенил), замещенных бензолов, нафталина, антрацена, бифенила, инденила, инданила, 1,2-дигидронафталина, 1,2,3,4-тетрагидронафталина и т.п. Арильные группы необязательно независимо
25 замещены одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

Термины «гетероцикл», «гетероциклил» и «гетероциклическое кольцо» используются в настоящем описании взаимозаменяемо и относятся к насыщенному или частично ненасыщенному (т.е. имеющему одну или более двойных и/или тройных связей в кольце)
30 карбоциклическому радикалу, содержащему от 3 до 20 атомов в кольце, где по меньшей мере один атом в кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где один или более атомов в кольце необязательно независимо замещены
35 одним или более заместителями, описанными ниже. Гетероцикл может представлять собой моноцикл, содержащий от 3 до 7 членов в кольце (от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S) или бицикл, содержащий от 7 до 10 членов в кольце (от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), например, бициклические [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системы. Гетероциклов описаны в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968, в частности, главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic
40 Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 до наст. времени), in particular volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Термин «гетероциклил» также включает радикалы, где гетероциклические радикалы конденсированы с насыщенным, частично ненасыщенным кольцом или ароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Примеры гетероциклических колец
45 включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил,

оксепанил, тиепанил, оксазепинил, diaзепинил, тиазепинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидродиенил, дигидрофуранил, пиразололидинилимидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]октанил, 3Н-индолил и хинолизинил. Спиро фрагменты также включены в объем этого определения. Примеры гетероциклической группы, в которой атомы углерода в кольце замещены фрагментами оксо (=O), являются пиримидинонил и 1,1-диоксотиморфолинил. Гетероциклические группы, представленные в настоящем документе, необязательно независимо замещены одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

Термин «гетероарил» относится к одновалентному ароматическому радикалу 5-, 6- или 7 членных колец и включает конденсированные кольцевые системы (по меньшей мере, одна из которых является ароматической), содержащему 5-20 атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примерами гетероарильных групп являются пиридинил (в том числе, например, 2-гидроксипиридинил), имидазол, имидазопиридинил, пиримидинил (в том числе, например, 4-гидроксиимидинил), пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазол, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Гетероарильные группы необязательно независимо замещены одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

Гетероциклические или гетероарильные группы могут быть связаны через углерод (углерод-связанные) или азот (азот-связанные), где такое возможно. В качестве примера, а не ограничения, углерод-связанные гетероциклы или гетероциклы связаны по положению 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, положению 3, 4, 5 или 6 пиридазина, положению 2, 4, 5 или 6 пиримидина, положению 2, 3, 5 или 6 пиразина, положению 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, положению 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, положению 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, положению 2 или 3 азиридина, положению 2, 3 или 4 азетидина, положению 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или положению 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина.

В качестве примера, но не ограничения, азот-связанные гетероциклы или гетероциклы соединены по положению 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола, позицию 2 изоиндола или изоиндолина, положению 4 морфолина и положению 9 карбазола или 13-карболина.

Термин «моноциклический гетероарил» относится к пяти- или шестичленному, незамещенному или замещенному, моноциклическому гетероарильному радикалу, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S. Моноциклические гетероарильные радикалы включают, но не ограничиваются ими: 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 2-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил,

5-оксазолил, 2-фуранил, 3-фуранил, 2-тиенил, 3-тиенил, 3-триазолил, 1-триазолил, 5-тетразолил, 1-тетразолил и 2-тетразолил. Моноциклические гетероарилы необязательно независимо замещены одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

5 Термины «лечить» и «лечение» относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, при этом задачей является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного патологического изменения или нарушения, такого как развитие или распространение рака. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не
10 ограничиваются ими, ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), с возможностью или без возможности определения или. «Лечение» может также означать продление выживаемость по
15 сравнению с ожидаемой выживаемостью, если не лечение не проводят. Нуждавшиеся в лечении включают лиц, у которых диагностировано состояние или расстройство, а также лиц, склонных состояниям или расстройствам, или тех, у которых состояние или расстройство должно быть предотвращено.

Выражение «терапевтически эффективное количество» означает количество
20 соединения согласно настоящему изобретению, которое (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) ослабляет, облегчает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предотвращает или задерживает начало одного или более
25 симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе. В случае рака терапевтически эффективное количество лекарства может уменьшать число раковых клеток; уменьшать размер опухоли; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени или, предпочтительно, останавливать)
инфильтрацию раковыми клетками периферических органов; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени или, предпочтительно, останавливать) метастазирование
30 опухоли; ингибировать до некоторой степени рост опухоли; и/или облегчать до некоторой степени один или несколько из симптомов, ассоциированных с раком. В зависимости от степени, с которой лекарство может предотвращать рост и/или уничтожать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. При терапии рака эффективность может быть измерена, например,
35 путем оценки времени до прогрессирования заболевания (TTP) и/или определения показателя эффективности (RR).

Термины «рак» и «раковый» относятся к физиологическому состоянию у млекопитающих, которое обычно характеризуется неконтролируемым ростом клеток, или описывают его. Термин «опухоль» включает один или несколько раковых клеток.
40 Примеры рака включают без ограничения карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфоидные злокачественные новообразования. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, плоскоклеточный рак эпителия); рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого («NSCLC»), аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого; рак
45 брюшины; гепатоцеллюлярный рак; рак ЖКТ или желудка, включая гастроинтестинальный рак; рак поджелудочной железы; глиобластому; рак шейки матки; рак яичника; рак печени; рак мочевого пузыря; гепатому; рак молочной железы; рак толстой кишки; рак прямой кишки; колоректальный рак; карциному эндометрия

или матки; карциному слюнной железы; рак почки или почечный рак; рак предстательной железы; рак вульвы; рак щитовидной железы; гепатокарциному; карциному анального отверстия; карциному пениса, рак желчпроводящих протоков, лимфому клеток мантийной зоны, лимфому ЦНС, хронический лимфолейкоз, неходжкинскую лимфому, а также рак головы и шеи.

«Химиотерапевтический агент» представляет собой химическое соединение, подходящее для лечения рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают трастузумаб, пертузумаб, эрлотиниб (TARCEVA®, Genentech/Roche/OSI Pharm.), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), фульвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), сунитиб (SUTENT®, Pfizer/Sugen), летрозол (FEMARA®, Novartis), иматиниба мезилат (GLEEVEC®, Novartis), финазунат (VATALANIB®, Novartis), оксалиплатин (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-фторурацил), лейковорин, рапамицин (сиролимус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SCH 66336), сорафениб (NEXAVAR, Bayer Labs) и гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, алкилирующие агенты, такие как тиотепа и CYTOXAN® циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бисульфат, импросульфат и пипосульфат; азиридины, такие как бензодоба, карбоквон, метуредоба и уредоба; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилтиофосфорамид и триметилломеламин; ацетогенины; камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его адозелезиновые, карзелезиновые и бизелезиновые синтетические аналоги); криптофицины; доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретаминоксида гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как энедиинового антибиотики (например, калихеамицин, в особенности калихеамицин гамма II и калихеамицин омега II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); динемистин, включая динемистин А; бифосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также неокарциностабиновый хромофор и родственные хромофоры из хромопротеинов и энедиинового антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазол-5-оксо-L-норлейцин, ADRIAMYCIN® (доксорубицин), морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофенольная кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калюстерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиандрогенные средства, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; восполнители запасов фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевуленовая

кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; галлия нитрат; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK®; разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазононовая кислота; триазиквон; трихотецены; уретан; видезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид; таксоиды, например, TAXOL® (паклитаксел; Bristol-Myers Squibb), ABRAXANE™ (Cremophor-free), содержащие паклитаксел составы на основе наночастиц из альбумина и TAXOTERE® (доцетаксел, доксетаксел; Sanofi-Aventis); хлоранмбуцил; GEMZAR® (гемцитабин); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид; ифосфамид; митоксантрон; винкристин; NAVELBINE® (винорелбин); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (XELODA®); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из перечисленных выше.

Также в определение «химиотерапевтического агента» включены: (i) антигормональные агенты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные регуляторы рецепторов (SERM), включая, например, тамоксифен (включая NOLVADEX®; тамоксифена цитрат), ралоксифен, дролоксифен и FARESTON® (торемифина цитрат); (ii) ингибиторы ароматаз, которые ингибируют фермент ароматазу, регулирующий выработку эстрогена надпочечниками, такие как, например, 4(5)-имидазолы, MEGASE® (мегестрола ацетат), AROMASIN® (экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид; (iv) ингибиторы протеинкиназ; (v) ингибиторы липидных киназ; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в частности ингибирующие экспрессию генов в путях передачи сигналов, вовлеченных в аномальную пролиферацию клеток, таких как, например, РКС-альфа, Raf I и H-Ras; (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ANGIOZYME®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® и VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; ингибитор топоизомеразы 1, такой как LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) антиангиогенные средства, такие как бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech/Roche); и (x) фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из перечисленных выше.

Используемый в настоящем описании термин «пролекарство» относится к предшественнику или производной форме соединения согласно настоящему изобретению, которые могут быть менее цитотоксичными в отношении клеток по сравнению с исходным соединением или лекарством и способны ферментативно или гидролитически активироваться или преобразовываться в более активную производную форму. Пролекарства согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, содержащие фосфат пролекарства, содержащие тиофосфат пролекарства, содержащие сульфат пролекарства, содержащие пептид пролекарства, модифицированные D-аминокислотами пролекарства, гликозилированные пролекарства, содержащие В-лактамы пролекарства, необязательно замещенные содержащие феноксиацетамид пролекарства, необязательно замещенные содержащие фенилацетамид

пролекарства, 5-фторцитозин и другие 5-фторуридиновые пролекарства, которые могут быть преобразованы в более активное свободное от цитотоксического эффекта лекарство. Примеры цитотоксических лекарств, которые могут быть преобразованы в пролекарственную форму для применения согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, соединения согласно настоящему изобретению и химиотерапевтические агенты, такие как описанные выше.

«Метаболит» представляет собой продукт, полученный в результате метаболизма в организме определенного соединения или его соли. Метаболиты соединения могут быть идентифицированы с использованием стандартных методик, известных в данной области техники, а их активность может быть определена с использованием тестов, таких как описанные в настоящем документе. Такие продукты могут являться результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, деамидирования, эстерификации, деэстерификации, ферментативного расщепления, и тому подобное, введенного соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает метаболиты соединений согласно настоящему изобретению, включая соединения, полученные в результате процесса, включающего приведения соединения согласно настоящему изобретению в контакт с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения его метаболита.

«Липосома» представляет собой образованную различными типами липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активным веществом небольшую везикулу, которая применима для доставки лекарства (такого как раскрытые в настоящем документе ингибиторы PI3K и mTOR киназы и, необязательно, химиотерапевтический агент) млекопитающему. Компоненты липосомы обычно формируют в двухслойное образование, сходное с расположением липидов в биологических мембранах.

Термин «вкладыш в упаковку» используется для описания инструкций, обычно включаемых в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применению, дозировке, введению, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся применения таких терапевтических продуктов.

Термин «хиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством не накладываться на зеркальное изображение партнера, тогда как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством накладываться на зеркальное изображение партнера.

Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые обладают идентичным химическим строением, но различаются по взаимному расположению атомов или групп в пространстве.

Термин «диастереоизомер» относится к стереоизомеру с двумя или более хиральными центрами, где соединения не являются зеркальными изображениями друг друга. Диастереоизомеры обладают различными физическими свойствами, например температура плавления, температура кипения, спектральными свойствами и химической и биологической реакционной способностью. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены аналитическими методами с высокой разрешающей способностью, такими как электрофорез и хроматография.

Термин «энантиомеры» относятся к двум стереоизомерам соединения, которые не являются зеркальными изображениями друг друга.

Используемые в настоящем документе стереохимические определения и условные обозначения, как правило, соответствуют S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., «Stereochemistry of Organic Compounds»), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры, а потому существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединения согласно настоящему изобретению, включая без ограничения диастереоизомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения приставки D и L, или R и S, используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы в ее хиральном центре(ах). Приставки d и l, или (+) и (-), используются для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, где (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединение с приставкой (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры такие стереоизомеры являются идентичными, за исключением того, что они являются зеркальными изображениями друг друга. Определенный стереоизомер может также называться энантиомером, а смесь таких изомеров обычно называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров в соотношении 50/50 называют рацемической смесью или рацематом. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различной энергией, которые взаимно превращаются путем низкоэнергетического перехода. Например, протонные таутомеры включают взаимные превращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная и имин-енаминовая формы изомеризации.

Используемое в настоящем документе выражение «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения согласно настоящему изобретению. Типичные соли включают, но не ограничиваются ими, сульфаты, цитраты, ацетаты, оксалаты, хлориды, бромиды, йодиды, нитраты, бисульфаты, фосфаты, кислые фосфаты, изоникотинаты, лактаты, салицилаты, кислые цитраты, тартраты, олеаты, таннаты, пантотенаты, битартраты, аскорбаты, сукцинаты, малеаты, гентизинаты, фумараты, глюконаты, глюкуроны, сахараты, формиаты, бензоаты, глутаматы, метансульфонаты («мезилаты»), этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты и памоаты. Фармацевтически приемлемая соль может содержать включение другой молекулы, такое как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может представлять собой любой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может содержать более одного заряженного атома в своей структуре. В отдельных случаях, когда в фармацевтически приемлемой соли имеется несколько заряженных атомов, она может содержать несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

Если соединение согласно настоящему изобретению представляет собой основание, то желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например путем обработки свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, соляная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, фосфорная кислота, и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота,

такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как п-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, и тому подобное.

Если соединение согласно настоящему изобретению представляет собой кислоту, то желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, например, путем обработки свободной кислоты органическим или неорганическим основанием, таким как амин, гидроксидом щелочного металла или гидроксидом щелочноземельного металла, и тому подобное. Иллюстративные примеры подходящих солей включают но не ограничиваются ими органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных или третичных аминов, и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин или пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Выражение «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество или композиция может быть совместима химически и/или токсикологически с другими образующими состав ингредиентами и/или с подвергаемым лечению ими млекопитающим.

Термин «сольват» относится к соединению или комплексу одной или нескольких молекул растворителя и соединения согласно настоящему изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают но не ограничиваются ими воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Термин «гидрат» относится к комплексу, где молекула растворителя представляет собой воду.

Термин «защитная группа» относится к заместителю, который обычно используется для блокирования или защиты конкретной функциональной группы, в ходе реакции других функциональных групп соединения согласно настоящему изобретению. Например, «аминозащитная группа» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает аминогруппу в соединении. Подходящие аминозащитные группы включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Для общего описания защитных групп и их применения см. T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Термины «соединение согласно настоящему изобретению», «соединения по настоящему изобретению» и «соединения формулы (I) или (II)» или «соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и (IIb)» включают их стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

Термин «млекопитающее» включает, но не ограничивается ими, людей, мышей, крыс, морских свинок, обезьян, собак, кошек, лошадей, коров, свиней и овец.

Настоящее изобретение относится к новым морфолинодигидропирролопиримидинам и родственным соединениям, и фармацевтическим составам, которые подходят для применения в качестве терапевтических агентов и новых диагностических зондов. Кроме того, указанные соединения являются потенциально подходящими для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, модулируемых протеинкиназами и липидкиназами.

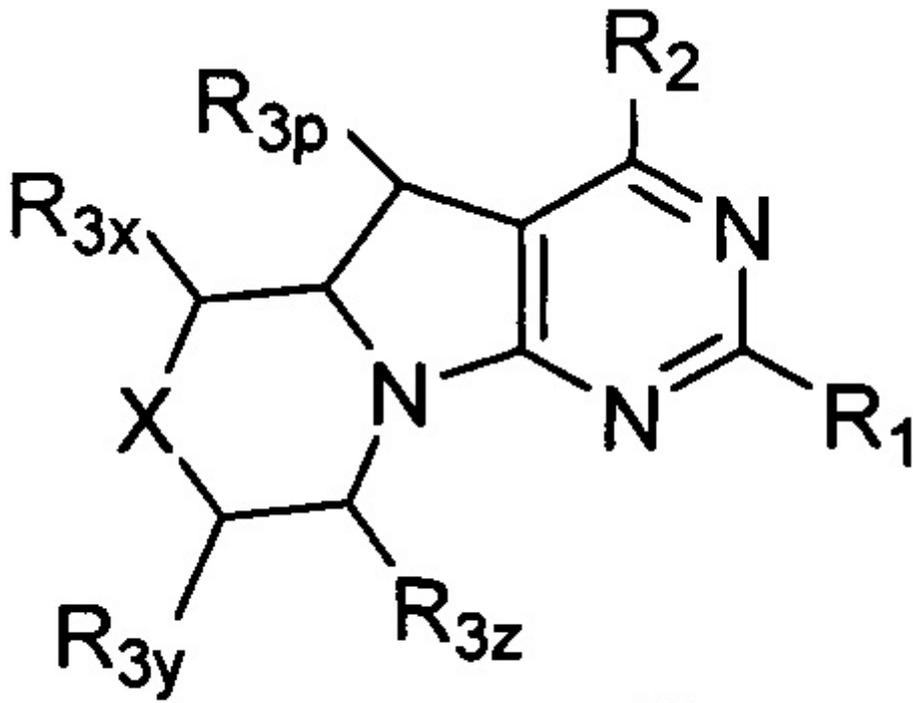
Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и (II),

5

10

15

20



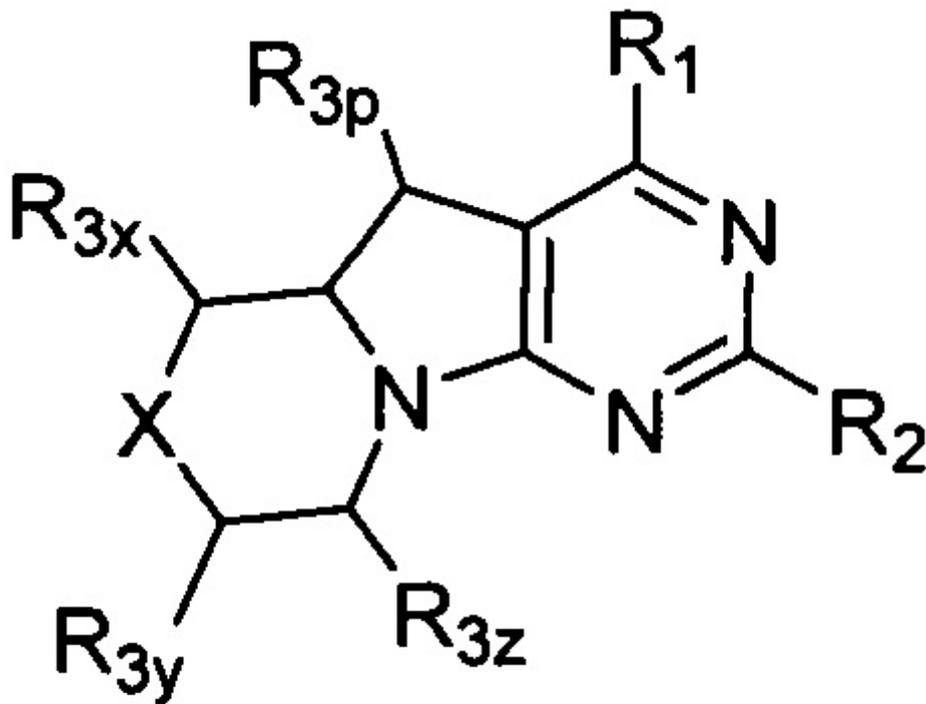
(I)

25

30

35

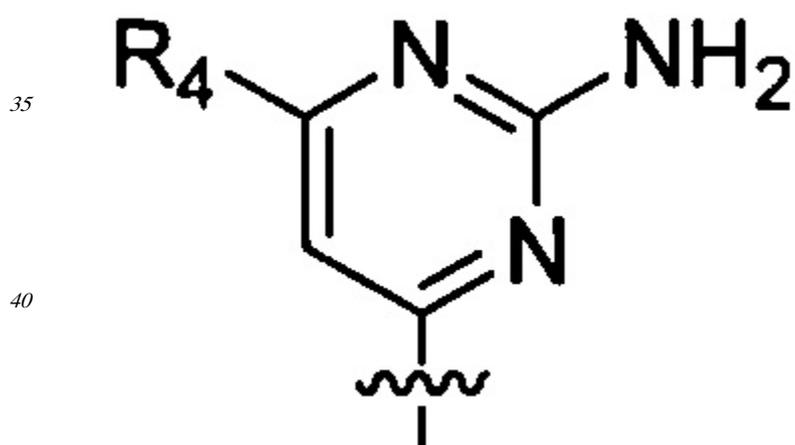
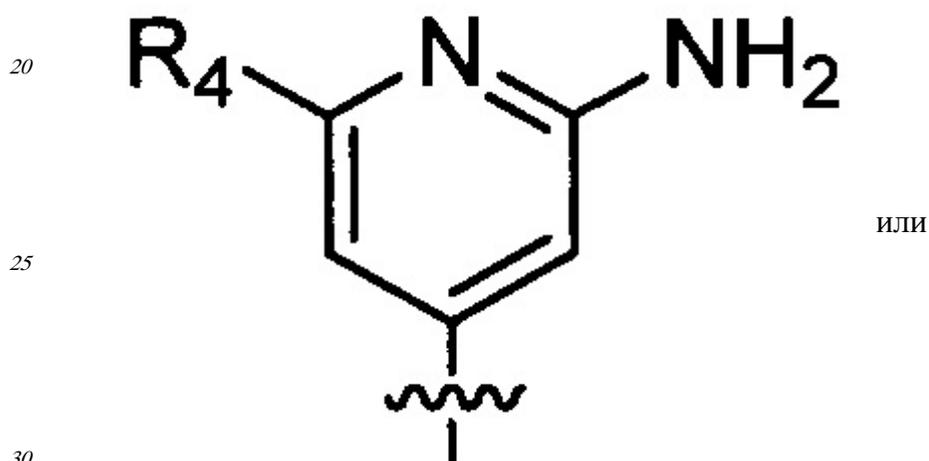
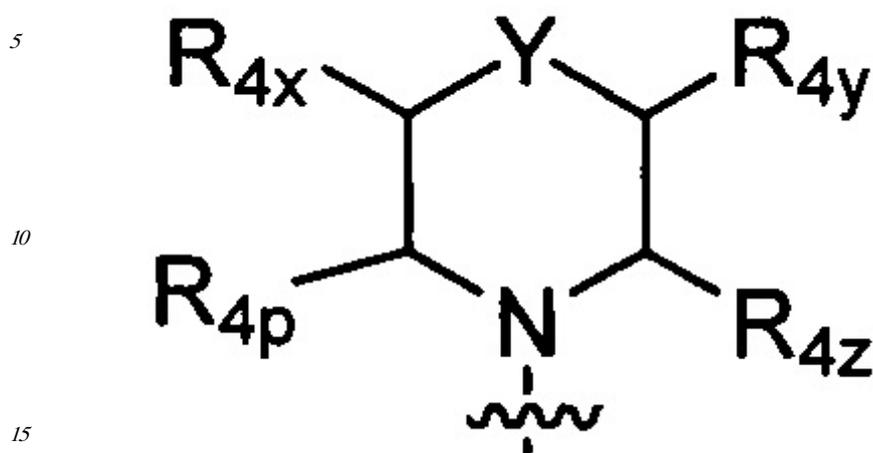
40



(II)

и их стереоизомерам, геометрическим изомерам, таутомерам, сольватам и

фармацевтически приемлемым солям, где
 R_1 представляет собой



X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из $C(R_8)_2$, O, S, SO, SO_2 и NR_7 ;

R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} , R_{3p} и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, D (т.е. дейтерия), F, Cl, Br, I, C_1 - C_{12} алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, $-(C_1$ - C_{12} алкилен)

-(C₃-C₁₂ карбоциклила), -(C₁-C₁₂ алкилен)-(гетероциклила, имеющего 3-20 атомов в
 кольце), -(C₁-C₁₂ алкилен)-C(=O)-(гетероциклила, имеющего 3-20 атомов в кольце),
 -(C₁-C₁₂ алкилен)-(C₆-C₂₀ арила) и -(C₁-C₁₂ алкилен)-(гетероарила, имеющего 5-20
 5 атомов в кольце), -C(C₁-C₆ алкил)₂NR₅R₆, -(CR₈R₉)_tNR₅R₆, -(CR₈R₉)_nNR₇C(=Z)R₈,
 (CR₈R₉)_nNR₇S(O)₂R₅, -CH(OR₅)R₆, -(CR₈R₉)_nOR₅, -(CR₈R₉)_nS(O)₂R₅, -(CR₈R₉)_nS(O)₂NR₅R₆,
 -C(=Z)R₅, -C(=Z)OR₅, C(=Z)NR₅R₆, -C(=Z)NR₇OR₅, -C(=O)NR₇S(O)₂R₅, -C(=O)NR₇
 (CR₈R₉)_mNR₅R₆, -NO₂, -NHR₇, -NR₇C(=Z)R₅, -NR₇C(=Z)OR₅, -NR₇C(=Z)NR₅R₆, -NR₇S
 10 (O)₂R₅, -NR₇SO₂NR₅R₆, -S(O)₂R₅, -S(O)₂NR₅R₆, -SC(=Z)R₅, -SC(=Z)OR₅, C₃-C₁₂
 карбоциклила, C₂-C₂₀ гетероциклила, C₆-C₂₀ арила и C₁-C=NR₇, OR₅, -OC(=Z)R₅, -OC(=Z)OR₅,
 -OC(=Z)NR₅R₆ и -OS(O)₂(OR₅);

R_{4x}, R_{4y}, R_{4z} и R_{4p} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, D, F, Cl,
 15 Br, I, C₁-C₁₂ алкила, C₂-C₈ алкенила, C₂-C₈ алкинила, или один или два из R_{4x}, R_{4y}, R_{4z}
 и R_{4p} представляют собой два геминальных заместителя, представляющих собой метил,
 и другие представляют собой водород, или R_{4x} и R_{4p}, или R_{4y} и R_{4z} совместно образуют
 конденсированное пяти- или шестичленное карбоциклическое, гетероциклическое,
 арильное или гетероарильное кольцо, или R_{4x} и R_{4y} совместно образуют мостиковый
 20 этилен или метилен, R_{4p} и R_{4z} совместно образуют мостиковый этилен или метилен,
 или R_{4y} и R_{4p} совместно образуют мостиковый этилен или метилен;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил
 необязательно замещены одной или более группами независимо выбранный из F, Cl,
 25 Br, I, CN, CF₃, NO₂, оксо, -C(=Z)R₅, -C(=Z)OR₅, -C(=Z)NR₅R₆, -(CR₈R₉)_nNR₅R₆, -(CR₈R₉)_nC
 (=Z)NR₅R₆, -(CR₈R₉)_nC(=Z)OR₅, -(CR₈R₉)_nNR₇SO₂R₅, -(CR₈R₉)_nOR₅, -(CR₈R₉)_nR₅, -
 (CR₈R₉)_nSO₂R₅, -NR₅R₆, -NR₇C(=Z)R₅, -NR₇C(=Z)OR₅, -NR₇C(=Z)NR₅R₆, -NR₇SO₂R₅,
 -OP(OR₅)(OR₆), SR₅, -S(O)R₅, -S(O)₂R₅, -S(O)₂NR₅R₆, -S(O)(OR₅), -S(O)₂(OR₅), -SC(=Z)R₅,
 30 -SC(=Z)OR₅, -SC(=Z)NR₅R₆, необязательно замещенного C₁-C₁₂ алкила, необязательно
 замещенного C₂-C₈ алкенила, необязательно замещенного C₂-C₈ алкинила,
 необязательно замещенного C₃-C₁₂ карбоциклила, необязательно замещенного C₂-C₂₀
 гетероциклила, необязательно замещенного C₆-C₂₀ арила и необязательно замещенного
 35 C₁-C₂₀ гетероарила;

R₅, R₆ и R₇ независимо выбраны из H, D, C₁-C₁₂ алкила, C₂-C₈ алкенила, C₃-C₈
 алкинила, C₃-C₁₂ карбоциклила, C₂-C₂₀ гетероциклила, C₆-C₂₀ арила и C₁-C₂₀
 гетероарила, или R₅ и R₆ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют
 40 C₃-C₂₀ гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или более
 дополнительных атомов в кольце, выбранных из N, O или S, где указанное
 гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или более группами
 независимо выбранный из оксо, CF₃, F, Cl, Br, I, C₁-C₁₂ алкила, C₂-C₈ алкенила, C₂-C₈
 алкинила, C₃-C₁₂ карбоциклила, C₂-C₂₀ гетероциклила, C₆-C₂₀ арила и C₁-C₂₀
 45 гетероарила;

R₈ и R₉ независимо выбраны из H, D, C₁-C₁₂ алкила и -(CH₂)_n-арила, или R₈ и R₉
 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют насыщенное или частично
 ненасыщенное C₃-C₁₂ карбоциклическое кольцо;

m представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

t представляет собой 2, 3, 4, 5 или 6; и

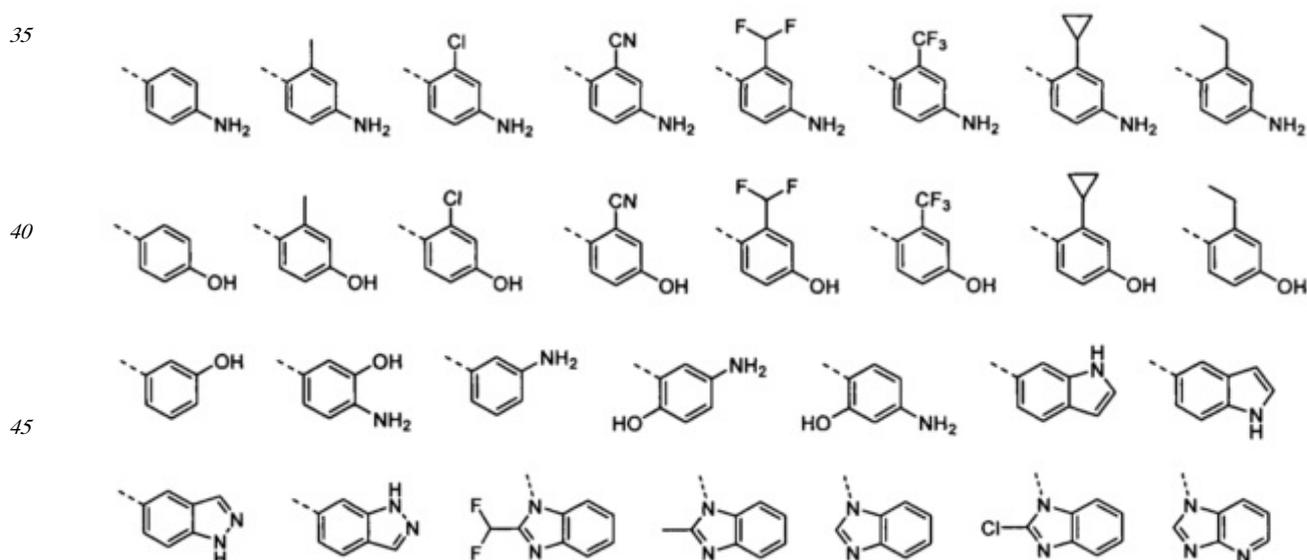
R_2 независимо выбран из групп, состоящих из моноциклического или бициклического арила или гетероарила с 1-6 гетероатомами, выбранными из O, N, S, с 1-4 заместителями, выбранными из C_1 - C_4 алкила, D, F, Cl, Br, I, $-OR_5$, $-COOH$, $COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-SO_2NR_5R_6$, CN, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , OCF_3 , $OCOR_5$, NR_7COR_5 , $NR_7SO_2R_5$, NR_5R_6 , SO_2R_5 , SOR_5 и SR_5 .

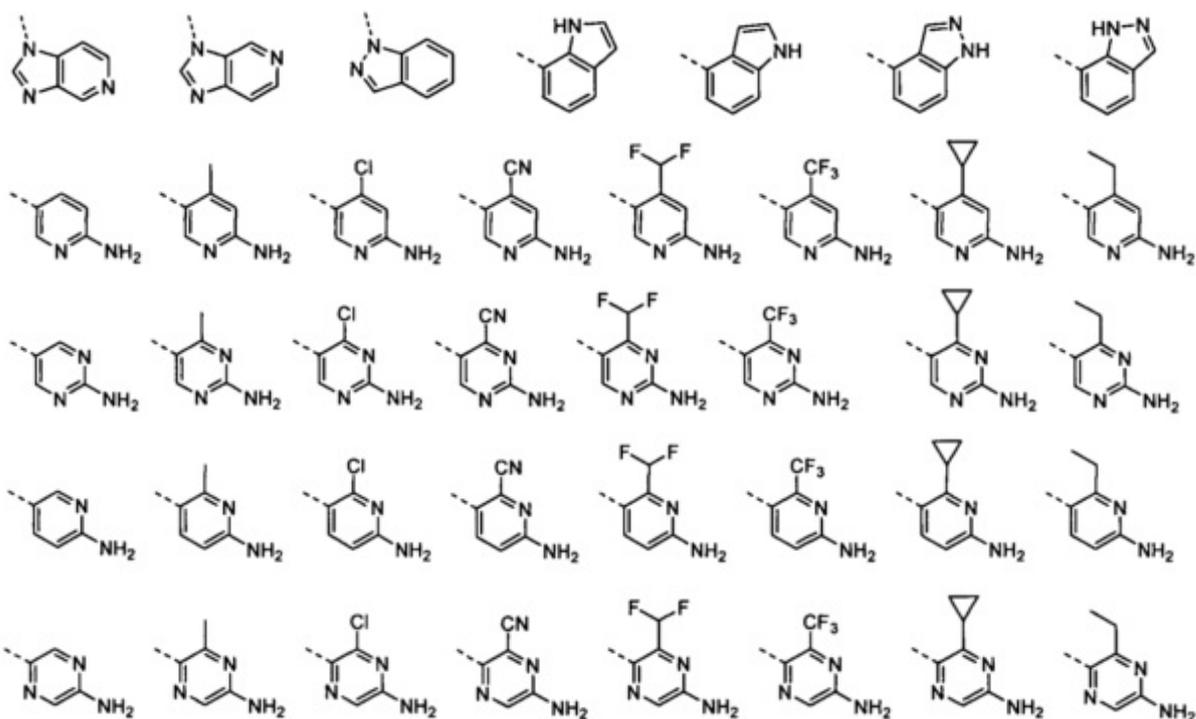
R_2 со значением моноциклического арила предпочтительно представляет собой фенил, мета- или пара-замещенный фенил или 2,4-, 3,4- или 3,5-дизамещенный фенил, где заместители выбраны из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, гидроксид, C_1 - C_6 -алкокси или необязательно C_1 - C_6 -алкилированного или C_1 - C_{20} -ацилированного амина.

R_2 со значением гетероарила предпочтительно выбран из необязательно замещенного пиридина, имидазола, пиримидина, фурила, индола, бензимидазола, индазола, оксадиазола и триадиазола, где заместители выбраны из C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, пиридила, аминопиридила, амина или C_1 - C_8 -ациламина, где C_1 - C_8 -ацил представляет собой C_1 - C_7 -алкильную, галоген- C_1 - C_7 -алкильную, C_2 - C_7 -алкенильную, пиридилную или аминопиридилную группу, соединенную с карбонил, оксикарбонил, таким как метоксикарбонил, или аминикарбонил, таким как метиламиникарбонил или необязательно замещенным ариламиноксикарбонил, например [4-(4-диметиламинопиперидино)карбонилфенил]аминикарбонил; и их комбинации.

Более предпочтительно, R_2 со значением гетероарила представляет собой пиридинил или пиримидинил, где заместители выбраны из C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, пиридила, аминопиридила, амина или C_1 - C_8 -ациламина, где C_1 - C_8 -ацил представляет собой C_1 - C_7 -алкильную, галоген- C_1 - C_7 -алкильную, C_2 - C_7 -алкенильную, пиридилную или аминопиридилную группу, соединенную с карбонил, оксикарбонил, таким как метоксикарбонил, или аминикарбонил, таким как метиламиникарбонил, или необязательно замещенным ариламиноксикарбонил; и их комбинации.

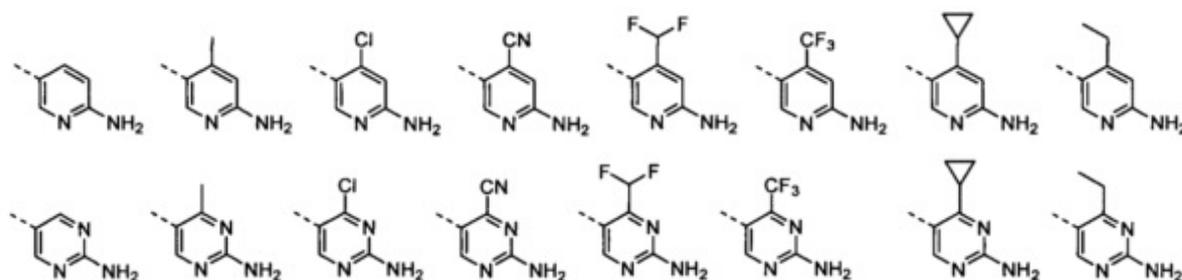
Предпочтительные примеры R_2 выбраны из группы, состоящей из



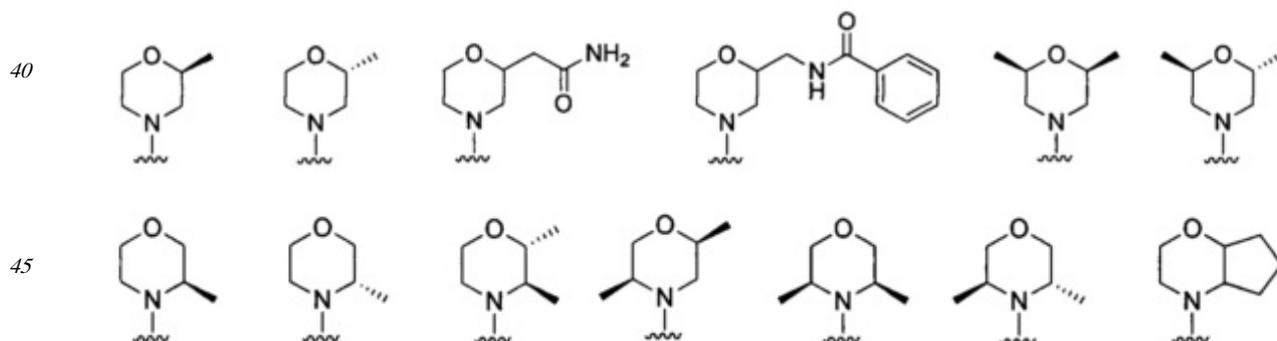


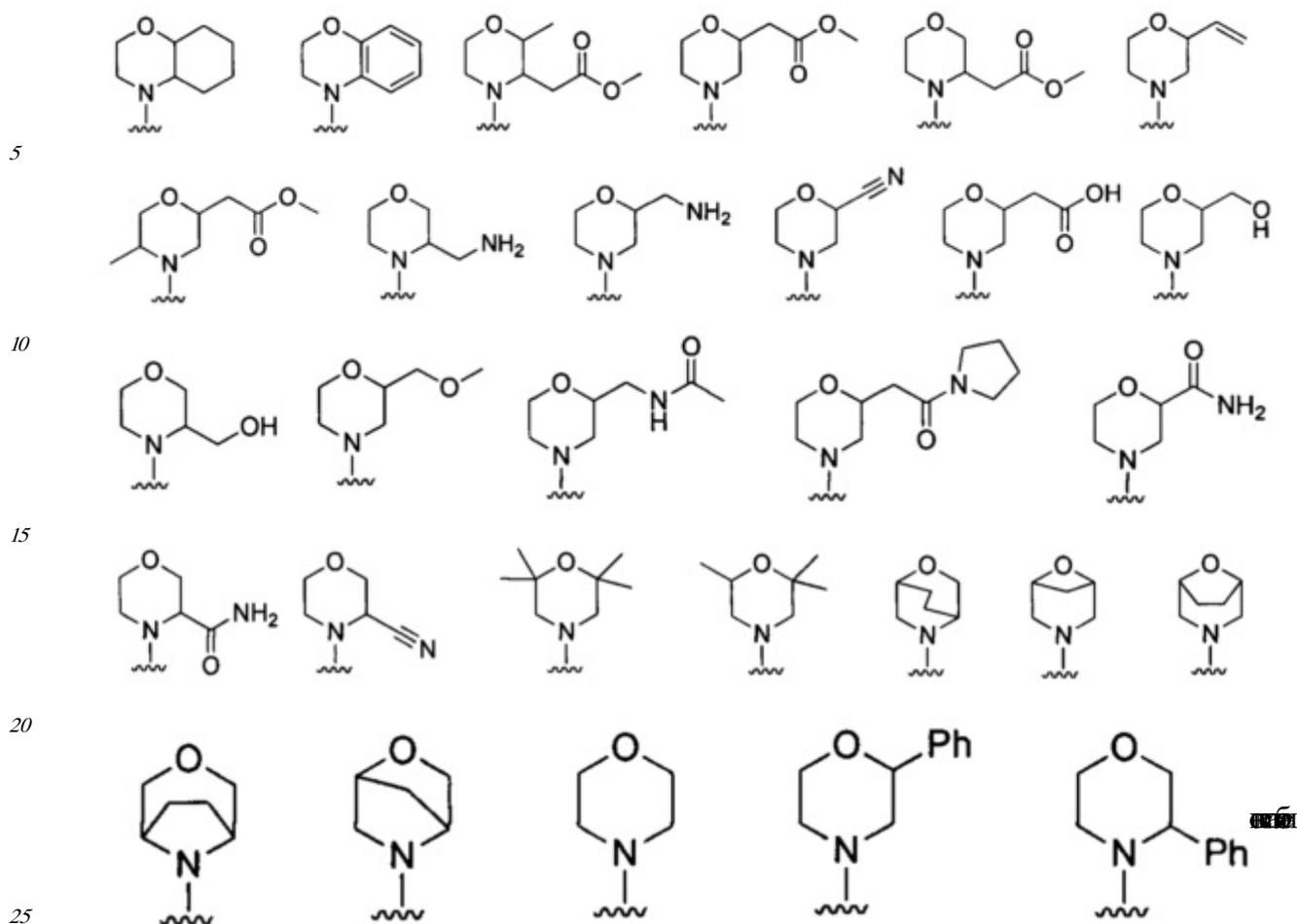
где пунктирная линия указывает на место присоединения R_2 . В таких предпочтительных группах R_2 , аминофункциональная группа может быть дополнительно замещена C_1 - C_8 -ацилом, оксикарбонилем или аминокарбонилем, как определено выше.

25 Более предпочтительные примеры R_2 перечислены ниже:



35 Предпочтительно Y представляет собой O (кольцо, содержащее Y представляет собой морфолин). В таких предпочтительных морфолинах, заместители R_{4x} , R_{4y} , R_{4z} и R_{4p} предпочтительно выбраны таким образом, что морфолины соответствуют заместителям R_1 следующих структур:

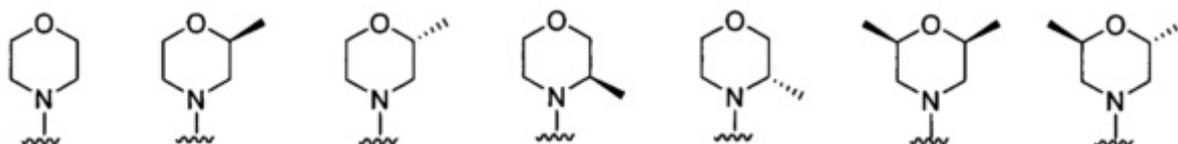


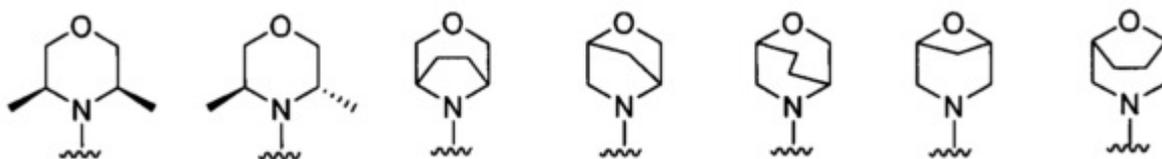


дополнительно замещенным одной или более группами, независимо выбранный из D, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)F, -C(CH₃)F₂, -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ и -CH₂S(O)₂CH₃;

где волнистая линия указывает на присоединение R₁ к пиримидиновому кольцу.

Предпочтительные примеры R₁ перечислены ниже:



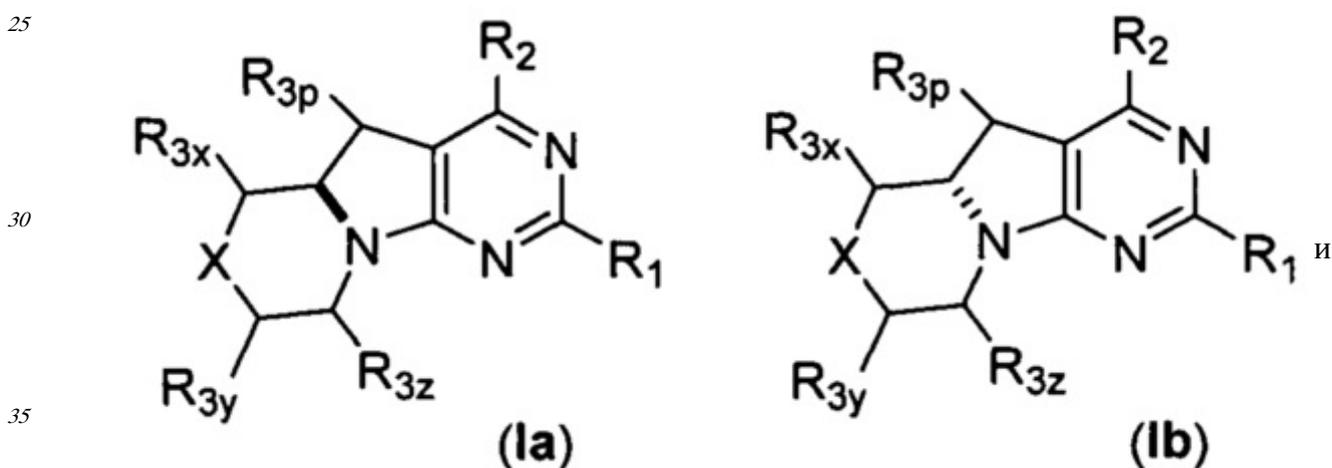


5 Более предпочтительный пример R_1 представляет собой морфолино.

Предпочтительно X представляет собой O или S (кольцо, содержащее X представляет собой кольцообразный морфолин или тиоформолин, соответственно). Более предпочтительно X представляет собой O .

10 Более предпочтительный R_{3x} представляет собой H . Более предпочтительный R_{3y} представляет собой H . Более предпочтительный R_{3z} представляет собой H . Более предпочтительный R_{3p} представляет собой H . Более предпочтительный R_4 представляет собой H . Более предпочтительный R_{4x} представляет собой H . Более предпочтительный R_{4y} представляет собой H . Более предпочтительный R_{4z} представляет собой H . Более предпочтительный R_{4p} представляет собой H . Более предпочтительный R_5 представляет собой H . Более предпочтительный R_6 представляет собой H . Более предпочтительный R_7 представляет собой H . Более предпочтительный R_8 представляет собой H . Более предпочтительный m представляет собой 1 . Более предпочтительный n представляет собой 1 . Более предпочтительный t представляет собой 1 .

Предпочтительно, в настоящем изобретении предложены соединения формулы (Ia) и (Ib):

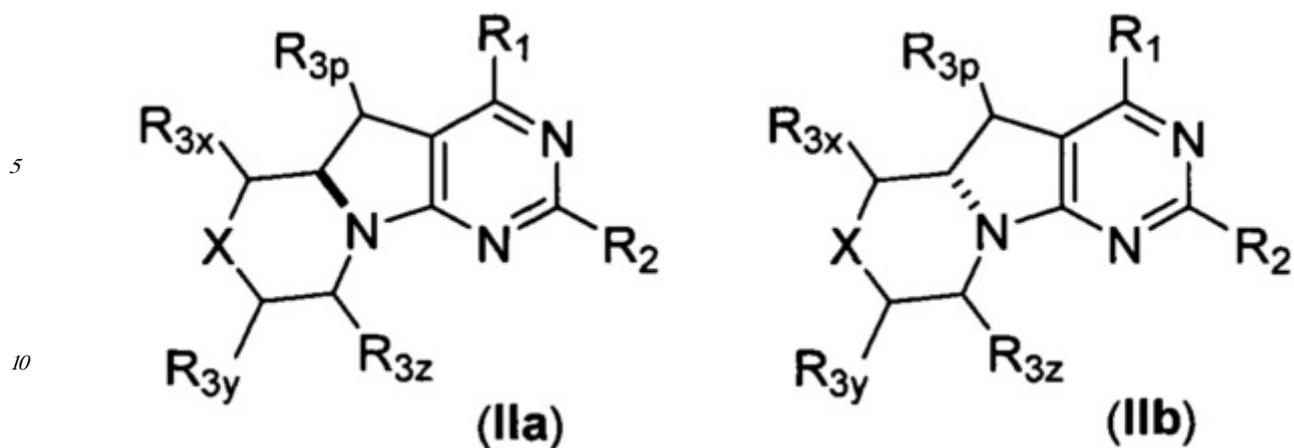


их стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты и фармацевтически приемлемые соли, где R_1 , R_2 , R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} , и R_{3p} такие, как определено выше для формулы (I).

Предпочтительные варианты, конкретные аспекты и варианты реализации, изложенные выше для R_1 , R_2 , R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} , и R_{3p} в формуле (I), применимы аналогичным образом к указанным структурам в формуле (Ia) и (Ib).

В другом аспекте в изобретении предложены соединения формулы (IIa) и (IIb)

45



15 и их стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты и фармацевтически приемлемые соли, где R₁, R₂, R_{3x}, R_{3y}, R_{3z}, R_{3p} такие, как определено выше для формулы (II).

Предпочтительные варианты, конкретные аспекты и варианты реализации, изложенные выше для R₁, R₂, R_{3x}, R_{3y}, R_{3z}, и R_{3p} в формуле (II) применимы аналогичным образом к указанным структурам в формуле (IIa) и (IIb).

20 Более предпочтительные примеры описаны в Таблицах 1-4.

В Таблице 1 приведены структуры и соответствующие названия по системе IUPAC (с использованием ChemDraw Ultra, Version 13.0.1, а также более ранних и поздних версий указанного программного обеспечения, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) типичных соединений (Соед.) №.1-16 формулы (Ia).

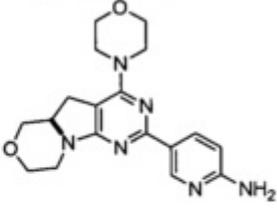
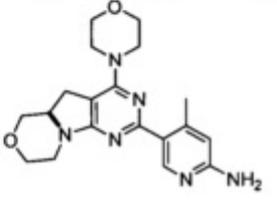
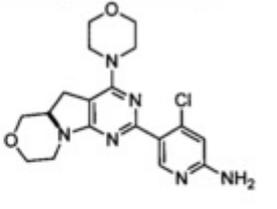
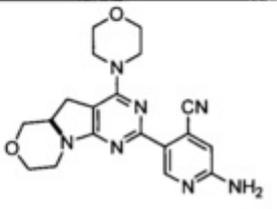
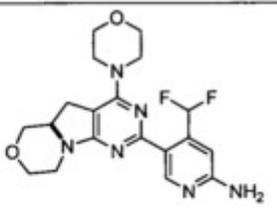
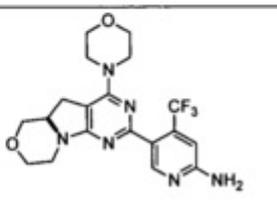
25

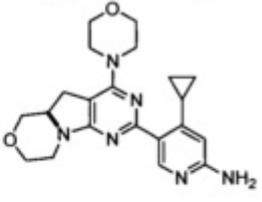
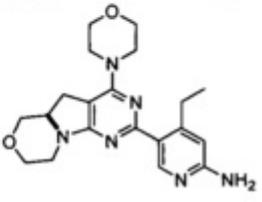
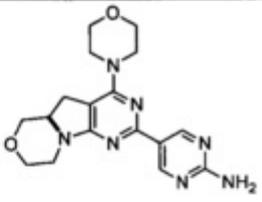
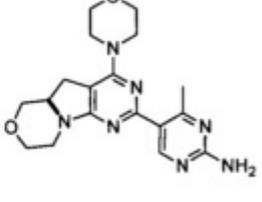
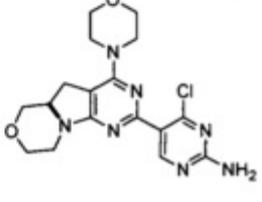
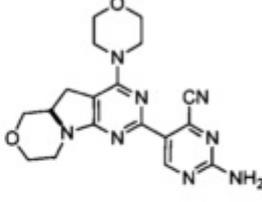
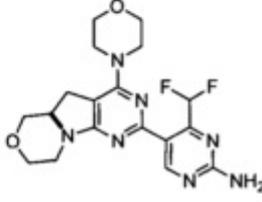
30

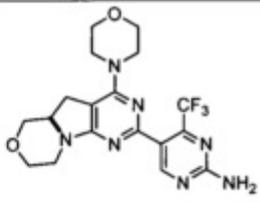
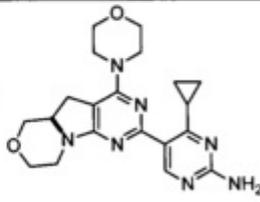
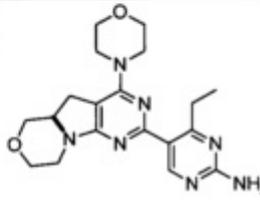
35

40

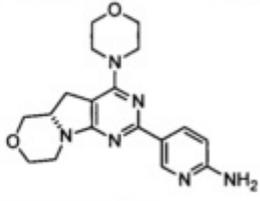
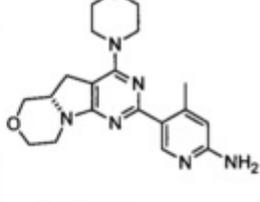
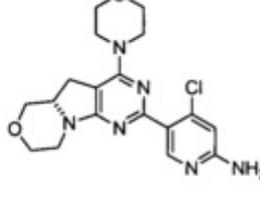
45

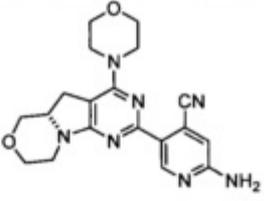
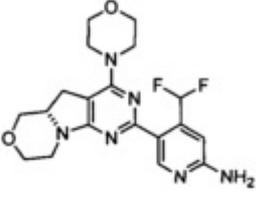
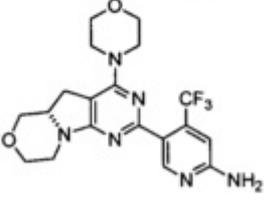
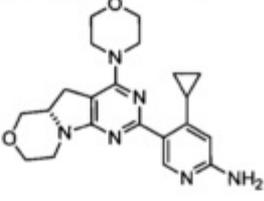
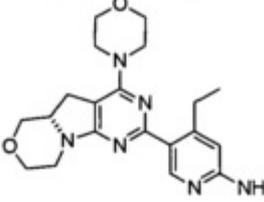
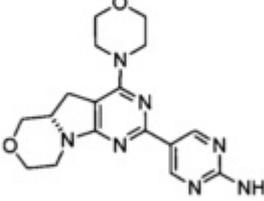
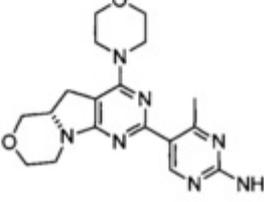
Соед. №.	Структура	Название
1		(R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
2		(R)-4-метил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
3		(R)-4-хлор-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
4		(R)-2-амино-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)изоникотинонитрил
5		(R)-4-(дифторметил)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
6		(R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

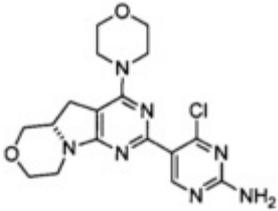
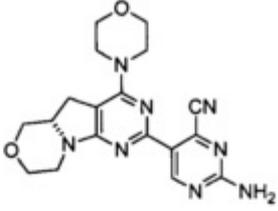
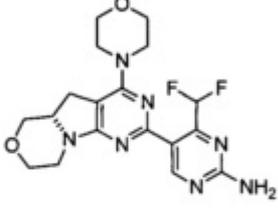
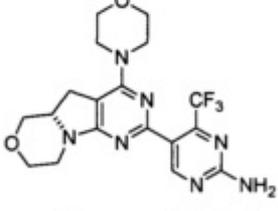
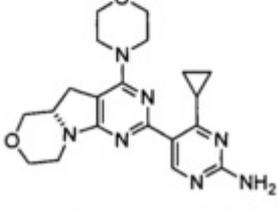
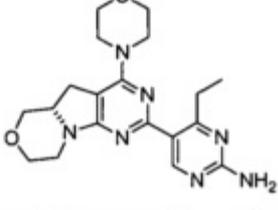
7		(R)-4-циклопропил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
8		(R)-4-этил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
9		(R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин
10		(R)-4-метил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин
11		(R)-4-хлор-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин
12		(R)-2-амино-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-4-карбонитрил
13		(R)-4-(дифторметил)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

14		(R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
15		(R)-4-циклопропил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин
16		(R)-4-этил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

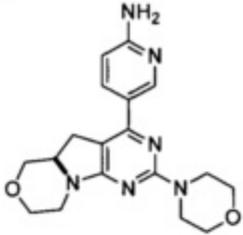
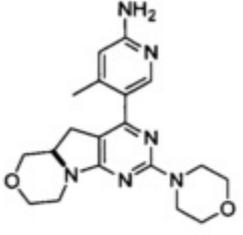
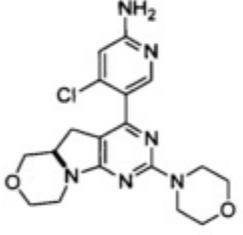
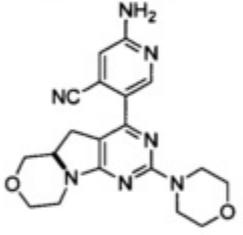
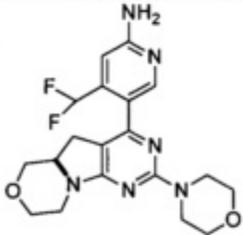
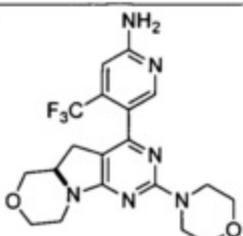
В Таблице 2 приведены структуры и соответствующие названия по системе IUPAC (с использованием ChemDraw Ultra, Version 13.0.1, а также более ранних и поздних версий указанного программного обеспечения, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) типичных соединений (Соед.) №.17-32 формулы (Ib).

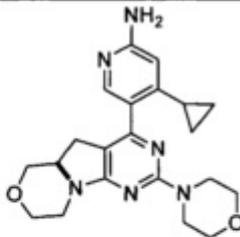
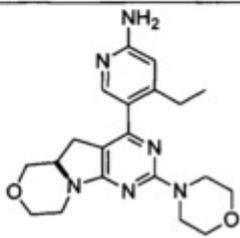
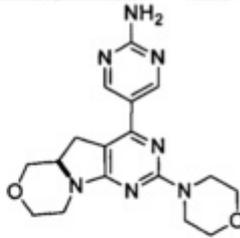
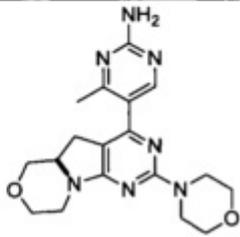
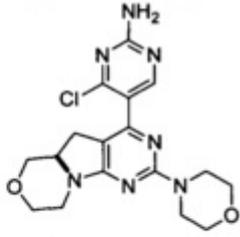
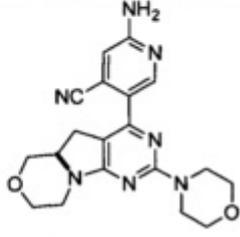
Соед. №	Структура	Название
17		(S)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
18		(S)-4-метил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
19		(S)-4-хлор-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин

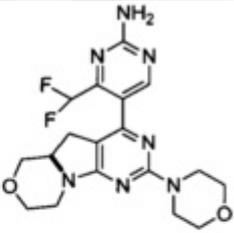
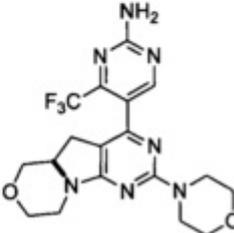
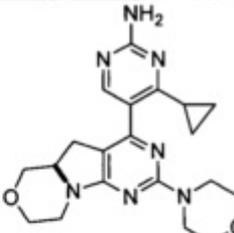
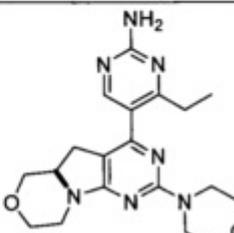
20		(S)-2-амино-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)изоникотинитрил
21		(S)-4-(дифторметил)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
22		(S)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
23		(S)-4-циклопропил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
24		(S)-4-этил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин
25		(S)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин
26		(S)-4-метил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

27		(S)-4-хлор-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин
28		(S)-2-амино-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-4-карбонитрил
29		(S)-4-(дифторметил)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин
30		(S)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
31		(S)-4-циклопропил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин
32		(S)-4-этил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

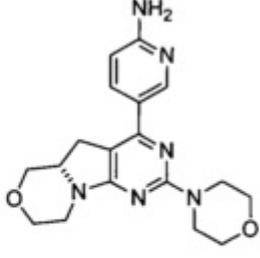
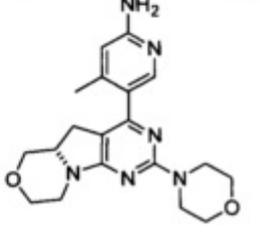
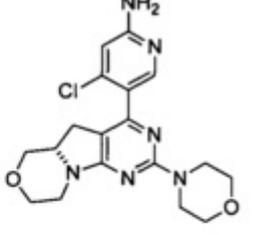
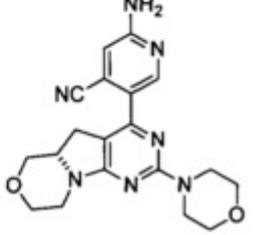
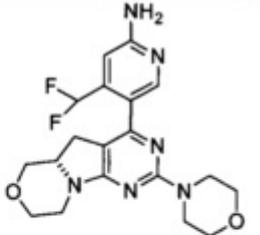
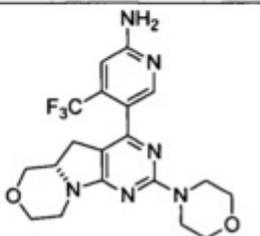
В Таблице 3 приведены структуры и соответствующие названия по системе IUPAC (с использованием ChemDraw Ultra, Version 13.0.1, а также более ранних и поздних версий указанного программного обеспечения, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) типичных соединений (Соед.) №.33-48 формулы (IIa).

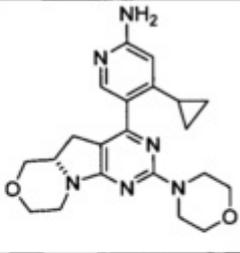
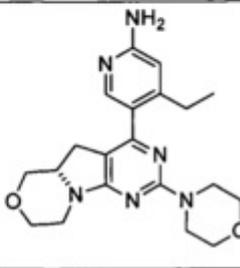
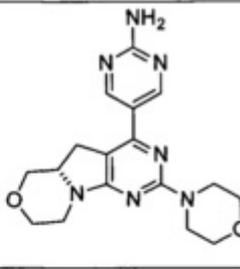
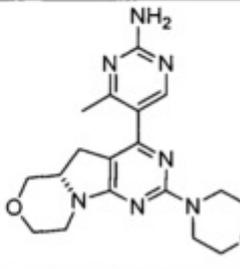
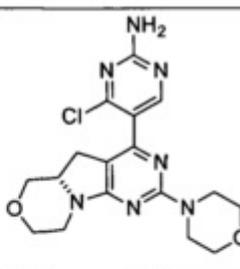
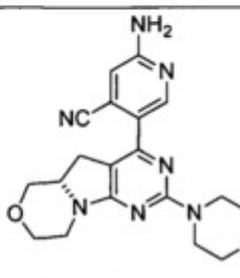
Соед. №	Структура	Название
33		(R)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
34		(R)-4-метил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
35		(R)-4-хлор-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
36		(R)-2-амино-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)изоникотинонитрил
37		(R)-4-(дифторметил)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
38		(R)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

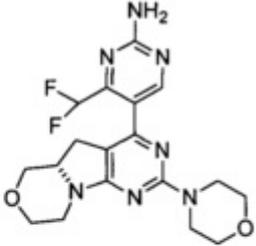
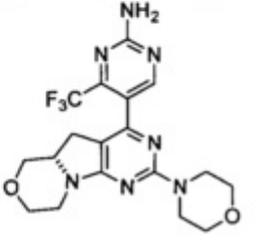
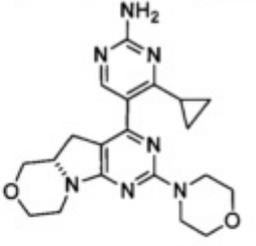
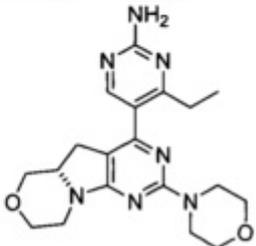
39		(R)-4-циклопропил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
40		(R)-4-этил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
41		(R)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин
42		(R)-4-метил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин
43		(R)-4-хлор-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин
44		(R)-2-амино-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)изоникотинонитрил

45		(R)-4-(дифторметил)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин
46		(R)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
47		(R)-4-циклопропил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин
48		(R)-4-этил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин

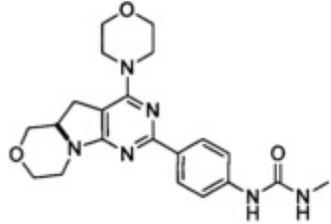
В Таблице 4 приведены структуры и соответствующие названия по системе IUPAC (с использованием ChemDraw Ultra, Version 13.0.1, а также более ранних и поздних версий указанного программного обеспечения, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) типичных соединений (Соед.) №.49-64 формулы (IIb).

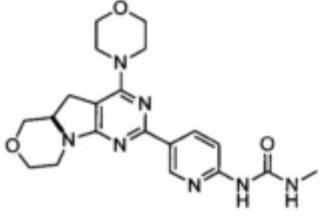
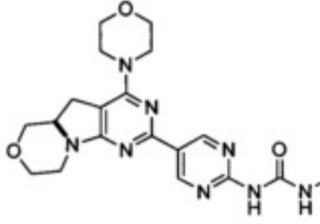
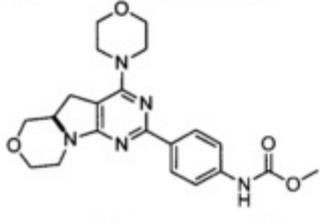
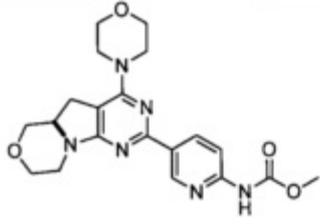
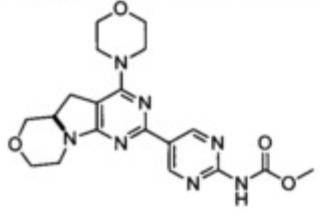
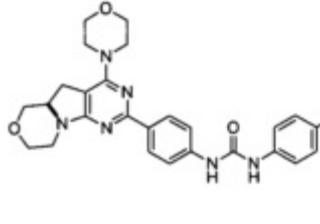
Соед. №	Структура	Название
49		(S)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
50		(S)-4-метил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
51		(S)-4-хлор-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
52		(S)-2-амино-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)изоникотинонитрил
53		(S)-4-(дифторметил)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
54		(S)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

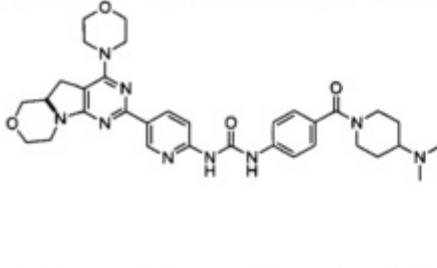
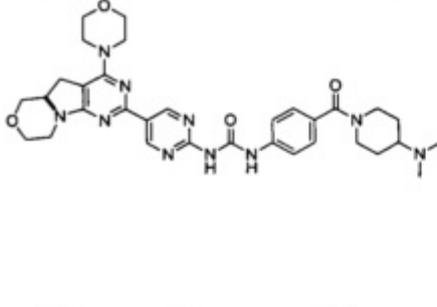
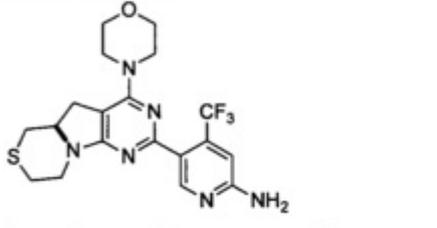
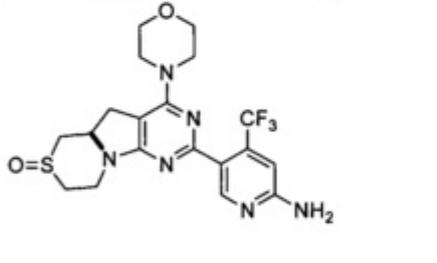
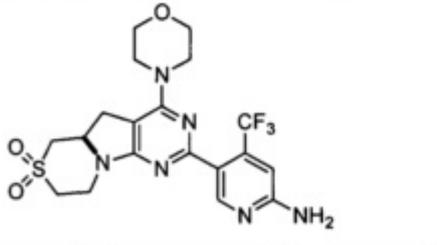
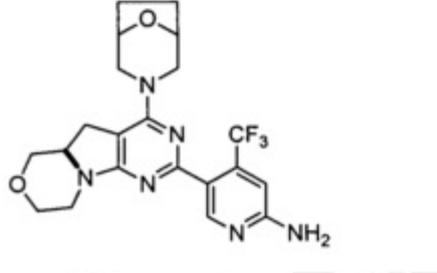
55		(S)-4-циклопропил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
56		(S)-4-этил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
57		(S)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин
58		(S)-4-метил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин
59		(S)-4-хлор-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин
60		(S)-2-амино-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)изоникотинонитрил

61		(S)-4-(дифторметил)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиридино[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
62		(S)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиридино[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
63		(S)-4-циклопропил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиридино[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин
64		(S)-4-этил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиридино[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиридин-2-амин

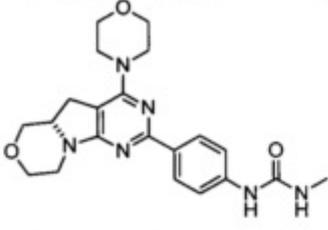
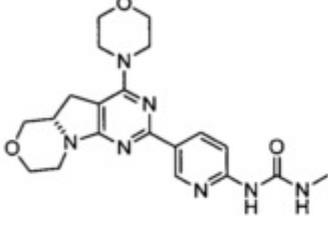
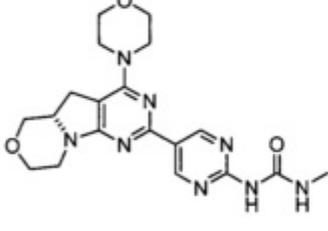
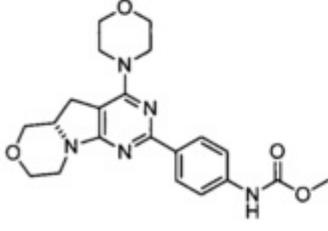
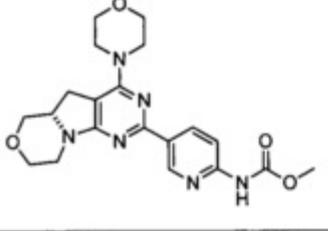
В Таблице 5 приведены структуры и соответствующие названия по системе IUPAC (с использованием ChemDraw Ultra, Version 13.0.1, а также более ранних и поздних версий указанного программного обеспечения, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) типичных соединений (Соед.) №.65-77 формулы (Ia).

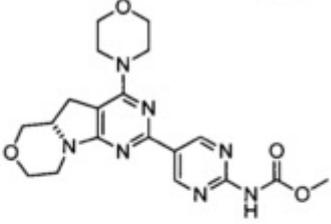
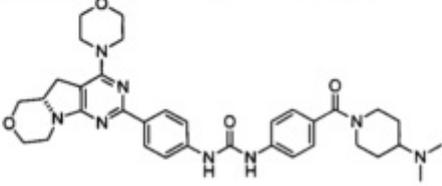
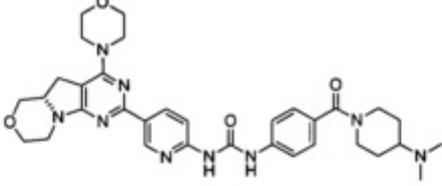
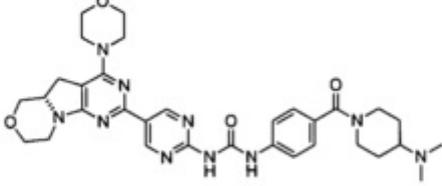
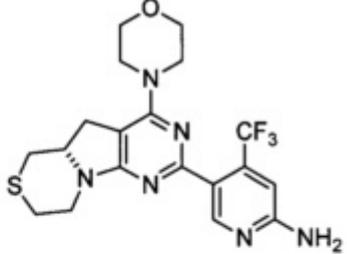
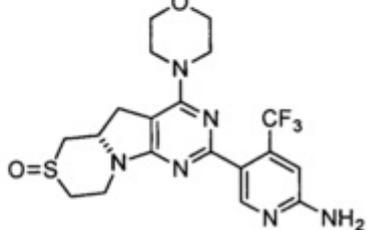
Соед. №	Структура	Название
65		(R)-1-метил-3-(4-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиридино[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)фенил)мочевина

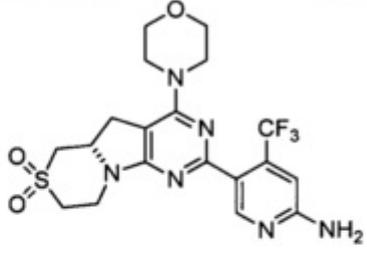
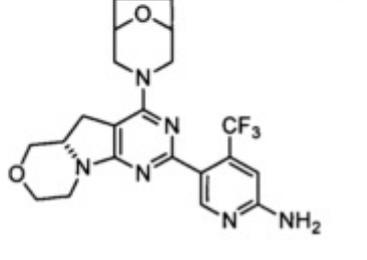
66		(R)-1-метил-3-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-ил)мочевина
67		(R)-1-метил-3-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-ил)мочевина
68		метил-(R)-(4-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)фенил)карбамат
69		метил-(R)-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат
70		метил-(R)-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-ил)карбамат
71		(R)-1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)фенил)-3-(4-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)фенил)мочевина

72		(R)-1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)фенил)-3-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-ил)мочевина
73		(R)-1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)фенил)-3-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-ил)мочевина
74		(R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]тиазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
75		(5аR)-2-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]тиазин 7-оксид
76		(R)-2-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]тиазин 7,7-диоксид
77		5-((5аR)-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

В Таблице 6 приведены структуры и соответствующие названия по системе IUPAC (с использованием ChemDraw Ultra, Version 13.0.1, а также более ранних и поздних версий указанного программного обеспечения, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) типичных соединений (Соед.) №.78-90 формулы (Ib).

Соед. №	Структура	Название
5 78		(S)-1-метил-3-(4-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)фенил)мочевина
10 15 79		(S)-1-метил-3-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-ил)мочевина
20 80		(S)-1-метил-3-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-ил)мочевина
25 81		метил-(S)-(4-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)фенил)карбамат
30 35 82		метил-(S)-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат

83		метил-(S)-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-ил)карбамат
84		(S)-1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)фенил)-3-(4-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)фенил)мочевина
85		(S)-1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)фенил)-3-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-ил)мочевина
86		(S)-1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)фенил)-3-(5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-ил)мочевина
87		(S)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]тиазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
88		(5аS)-2-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]тиазин 7-оксид

89		(S)-2-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]тиазин 7,7-диоксид
90		5-((5аS)-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

Получение соединений согласно изобретению

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью методов синтеза, которые включают процессы, аналогичные хорошо известным в области химии, в частности в свете содержащегося в этом документе описания. Исходные вещества, как правило, доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemicals, или легко могут быть получены с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники (например, получены способами, как правило, описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая приложения (также доступны через он-лайн базу данных Beilstein). Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно изобретению можно легко получить с использованием методик, хорошо известных для получения пиримидинов и других гетероциклов, которое описаны в: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984.

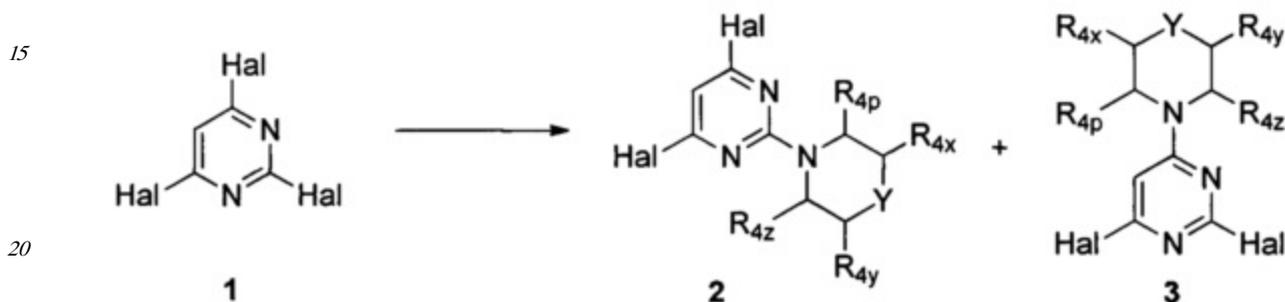
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены отдельно или в виде библиотек соединений, включающих по меньшей мере 2, например от 5 до 1000 соединений, или от 10 до 100 соединений. Библиотеки соединений согласно изобретению могут быть получены путем комбинаторного подхода «split and mix» или путем множественных параллельных синтезов с использованием либо химии в растворах, либо твердофазной химии, методиками, известными специалистам в данной области техники. Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение относится к библиотеке соединений, включающей по меньшей мере 2 соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

Для иллюстративных целей на схемах 1-6 представлены общие способы получения соединений согласно настоящему изобретению, а также ключевые промежуточные продукты. Для более детального описания отдельных реакционных стадий, смотри представленный ниже раздел «Примеры». Специалистам в данной области техники следует понимать, что для синтеза соединений согласно настоящему изобретению могут быть использованы другие способы синтеза. Хотя конкретные исходные вещества и реагенты представлены на схемах и описаны ниже, для обеспечения разнообразия производных и/или условий реакции могут легко использоваться другие исходные вещества и реагенты. Кроме того, многие из полученных описанными ниже способами соединений могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с

использованием стандартной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

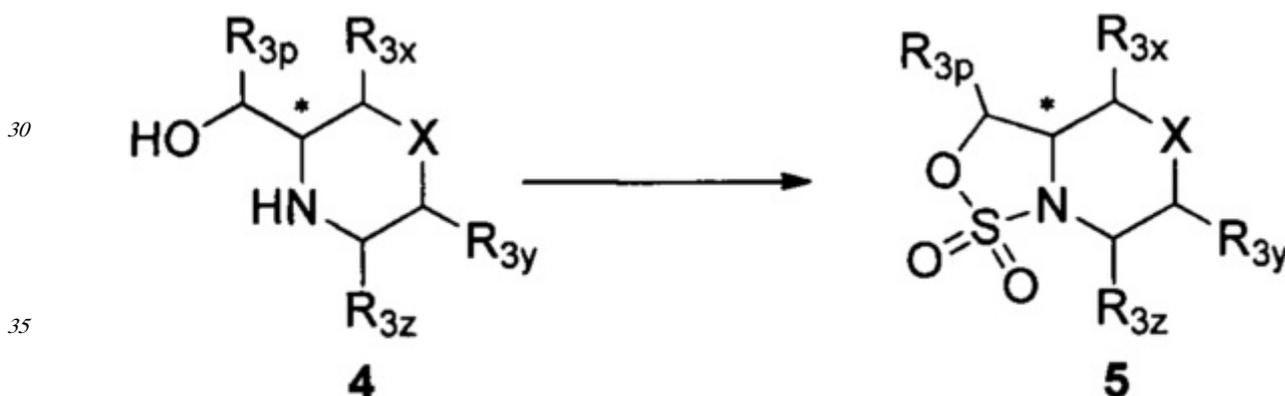
При получении соединений согласно настоящему изобретению может требоваться защита удаленной функциональной группы (например, первичного или вторичного амина) промежуточных продуктов. Потребность в такой защите варьируется в зависимости от природы удаленной функциональной группы и условий способа получения. Подходящие аминокрашительные группы включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметилэноксикарбонил (Fmoc). Потребность в такой защите легко определяется специалистом в данной области техники. Для общего описания защитных групп и их применения, см. T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Схема 1



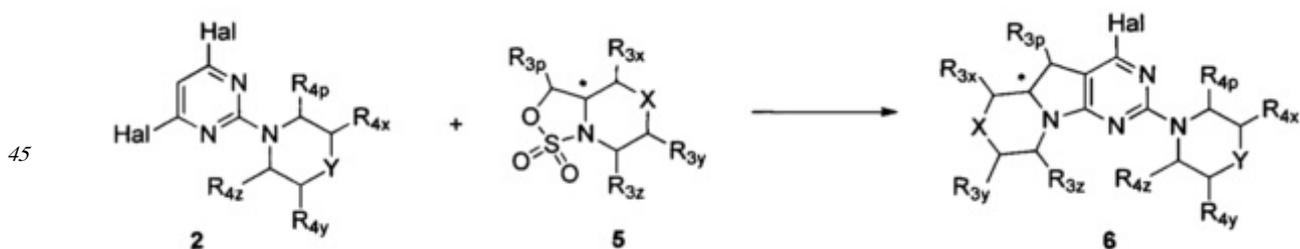
На Схеме 1 показан общий способ получения пиримидиновых промежуточных соединений 2 и 3 из 2,4,6-тригалоген-1,3,5-пиримидинового реагента (1), где Hal представляет собой Cl, Br или I; и Y, R_{4p}, R_{4x}, R_{4y} и R_{4z} такие, как определено выше.

Схема 2



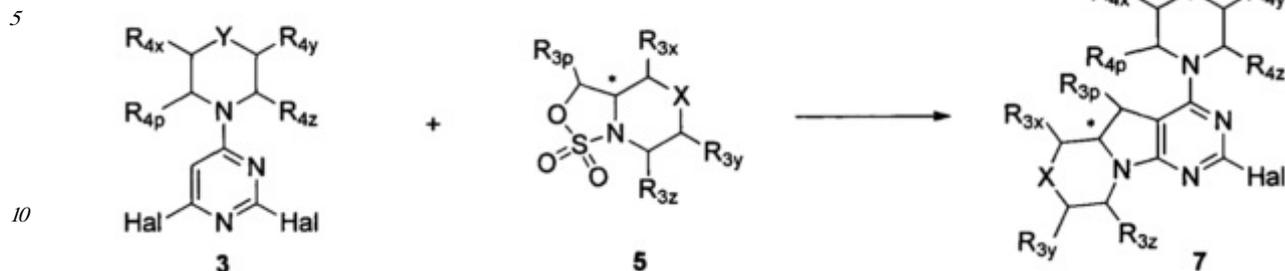
На Схеме 2 показан общий способ получения сульфамидатного промежуточного соединения 5 из (R) или (S) функционализированного 3-гидроксиметилморфолина (4).

Схема 3



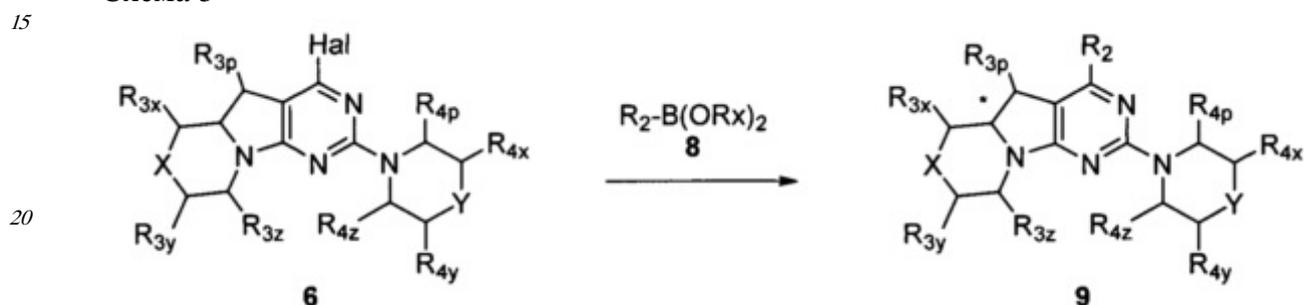
На Схеме 3 показан общий способ получения конденсированного морфолинопиримидина 6 из промежуточного соединения 2.

Схема 4



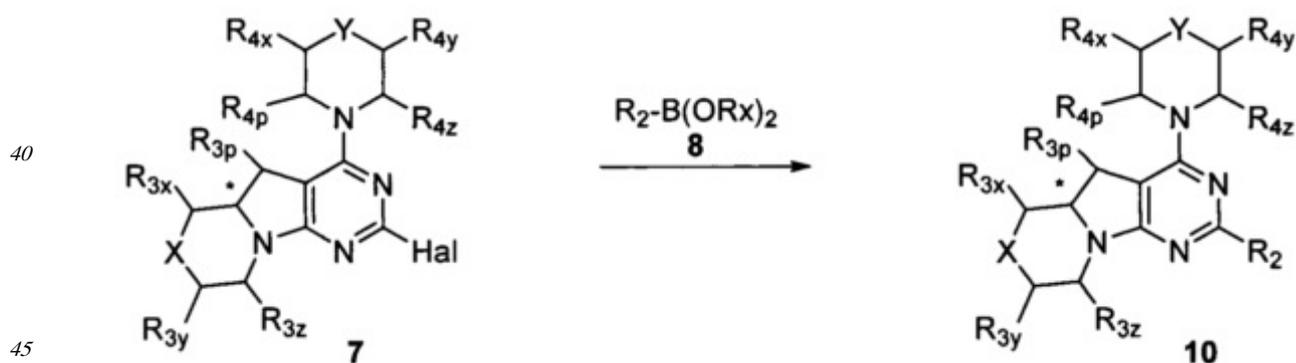
На Схеме 4 показан общий способ получения конденсированного морфолинопиримидина 7 из промежуточного соединения 3.

Схема 5



На Схеме 5 показан общий способ проведения сочетания Сузуки 4-галогенпиримидинового промежуточного соединения 6 с реагентом 8 циклической гетероарилбороновой кислоты ($R_x=H$) или сложным эфиром ($R_x=$ алкил) с получением циклических гетероарильных (R_1) соединений (9) формулы Ia-Ib, где Hal представляет собой Cl, Br или I; и остатки R_2 являются такими, как определено для соединений формулы Ia-Ib или их предшественников. Для обзоров реакции Сузуки, см: Miyaura et al. (1995) Chem. Rev. 95:2457-2483; Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576:147-168; Палладиевый катализатор, может быть любым, который обычно используется для перекрестного сочетания Сузуки, такой как $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(dppf)-DCM$, $Pd_2(dba)_3/Pt-Bu_3$ (Owens et al. (2003), Bioorganic & Med. Chem. Letters 13:4143-4145; Molander et al. (2002), Organic Letters 4(11): 1867-1870; патент США 6448433).

Схема 6



На Схеме 5 показан общий способ проведения сочетания типа Сузуки 2-галогенморфолинопиримидинового промежуточного соединения 7 с реагентом 8 циклической гетероарилбороновой кислоты ($R_x=H$) или сложным эфиром ($R_x=$ алкил)

с получением циклических гетероарильных (R_1) соединений (10) формулы Па-Пб, где NaI представляет собой Cl, Br или I; и остатки R_1 являются такими, как определено для соединений формулы II или их предшественников.

Способы разделения

В способах получения соединений согласно настоящему изобретению может быть преимущественным разделение продуктов реакции друг от друга и/или от исходных веществ. Требуемые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают (здесь и далее в этом документе разделяют) до требуемой степени гомогенности методами, известными в данной области техники. Обычно такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, перегонку, возгонку или хроматографию. Хроматография может включать любое число способов, включая, например: методы и оборудование для обращеннофазной и прямофазной хроматографии, эксклюзионной хроматографии размеров, ионообменной жидкостной хроматографии, жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; маломасштабную аналитическую хроматографию; хроматографию в псевдодвижущемся слое (SMB) или препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также методики маломасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии.

Другой класс способов разделения включает обработку смеси реагентом, выбранным для связывания или наделения иным способом способностью к разделению желаемого продукта, непрореагировавшего исходного вещества, побочного продукта реакции, и тому подобное. Такие реагенты включают адсорбенты или поглотители, такие как активированный уголь, молекулярные сита, ионообменные среды, и тому подобное. В качестве альтернативы, реагенты могут представлять собой кислоты в случае основного вещества, основания в случае кислотного вещества, связующие реагенты, такие как антитела, связывающие белки, селективные хелаторы, такие как краун-эфиры, реагенты для жидкостной экстракции ионов (LIX), и тому подобное.

Выбор подходящих способов разделения зависит от природы разделяемых веществ, например от точки кипения и молекулярной массы при перегонке и возгонке, от присутствия или отсутствия полярных функциональных групп при хроматографии, от стабильности веществ в кислой и щелочной среде при многофазной экстракции и тому подобное. Специалист в данной области техники может применять методики, наиболее подходящие для достижения требуемого разделения.

Диастереоизомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереоизомеры на основе их физико-химических различий методами, хорошо известными специалистам в данной области техники, таким как по методу хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереоизомерную смесь путем осуществления взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, такой как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереоизомеров и преобразования (например, путем гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные диарилы) и считаются частью настоящего изобретения. Энантиомеры могут быть также разделены с использованием хиральной ВЭЖХ-колонки.

Отдельный стереоизомер, например энантиомер, по существу не содержащий его стереоизомера, может быть получен путем расщепления рацемической смеси с

использованием метода, такого как получение диастереоизомеров с использованием оптически активных расщепляющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. «Stereochemistry of Organic Compounds,») John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C.H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Рацемические смеси хиральных соединений согласно
 5 настоящему изобретению могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных диастереоизомерных солей с хиральными соединениями и разделение по методу фракционной кристаллизации или другими методами, (2) образование диастереоизомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереоизомеров и преобразование в
 10 чистые стереоизомеры, и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях (см. «Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology,») Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

По методу (1) диастереоизомерные соли могут быть образованы путем осуществления
 15 взаимодействия энантимерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, α -метил- β -фенилэтиламин (амфетамин), и тому подобное, с асимметрическими соединениями, содержащими кислотную функциональную группу, такими как карбоновая кислота или сульфоновая кислота. Диастереоизомерные соли могут быть индуцированы к разделению по методу фракционной кристаллизации или
 20 ионной хроматографии. При разделении оптических изомеров аминокислотных соединений добавление хиральных карбоновых или сульфоновых кислот, таких как камфорсульфоновая кислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может приводить к образованию диастереоизомерных солей.

В качестве альтернативы, по методу (2) осуществляют взаимодействие подлежащего
 25 разделению субстрата с одним энантимером хирального соединения с получением диастереоизомерной пары (E. and Wilen, S. «Stereochemistry of Organic Compounds»), John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Диастереоизомерные соединения могут быть получены путем осуществления взаимодействия асимметрических соединений с энантимерно чистыми хиральными дериватизирующими реагентами, такими как ментоловые
 30 производные, с последующим разделением диастереоизомеров и гидролизом с получением чистого или обогащенного энантимера. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных сложных эфиров, таких как сложный ментоловый эфир, например, (-)-ментилхлороформиата, в присутствии основания или сложного эфира Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)фенилацетата (Jacob III. J. Org.
 35 Chem., (1982) 47:4165), рацемической смеси и анализ ^1H -ЯМР спектра на наличие двух атропоизомерных энантимеров или диастереоизомеров.

Стабильные диастереоизомеры атропоизомерных соединений могут быть разделены и выделены по методу прямофазной или обращеннофазной хроматографии с
 40 последующим разделением атропоизомерных нафтилизохинолинов (WO 96/15111). По методу (3) рацемическая смесь двух энантимеров может быть разделена по методу хроматографии с использованием хиральной неподвижной фазы («Chiral Liquid Chromatography») (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Обогащенные или очищенные энантимеры могут
 45 быть отличены друг от друга методами, используемыми для проведения различий между другими хиральными молекулами с асимметрическими атомами углерода, такими как оптическое вращение и круговой дихроизм.

Примеры

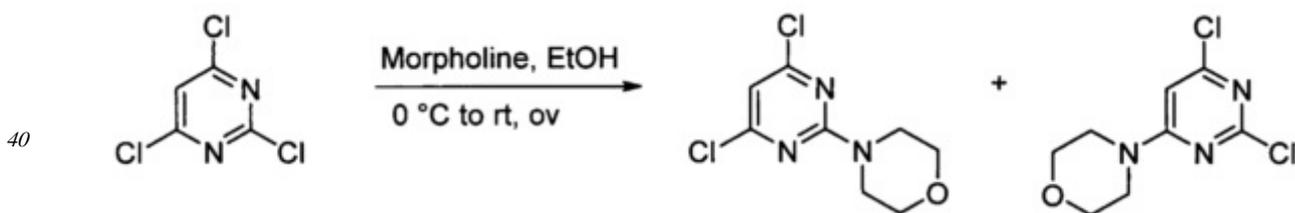
Химические реакции в описанных примерах могут быть легко адаптированы для

получения целого ряда других ингибиторов липидкиназ согласно настоящему изобретению, и предполагается, что альтернативные способы получения соединений согласно настоящему изобретению подпадают под объем настоящего изобретения. Например, синтез не представленных в примерах соединений согласно настоящему изобретению может быть с успехом проведен путем модификаций, очевидных для специалистов в данной области техники, например, путем подходящей защиты мешающих групп, путем использования других подходящих реагентов, известных в данной области техники и отличных от описанных в этом документе, и/или путем осуществления стандартных модификаций условий проведения реакций. В качестве альтернативы, другие реакции, раскрытые в этом документе или известные в данной области техники, признаются как применимые для получения других соединений согласно настоящему изобретению.

В описанных ниже примерах, если иное не указано особо, все температуры представлены в градусах Цельсия (°C). Реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Fluorochem, Acros Lancaster, TCI или Maybridge, и использовались без дополнительной очистки, если иное не указано особо. Представленные ниже реакции, как правило, проводили при положительном давлении азота или аргона или с осушительным патроном (если иное не указано особо) в безводных растворителях, а реакционные сосуды обычно были оснащены резиновыми мембранами для введения субстратов и реагентов шприцом. Стеклопосуду сушили в печи и/или термосушилке. Колоночную хроматографию проводили с использованием колонки Merck с силикагелем. ¹H-ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Bruker при 400 МГц, 500 МГц и 600 МГц. ¹H-ЯМР спектры получали в растворах дейтерированного CDCl₃, d₆-DMCO, CH₃OD или d₆-ацетона (выраженных в ppm) с использованием хлороформа в качестве стандарта сравнения (7,25 ppm) или TMS (0 ppm). Если отмечались мультиплетности пиков, то использовались следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет), ушир. (уширенный), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы взаимодействия, если были представлены, выражались в герцах (Гц).

Сокращения: ч (часы), мин (минуты), с (секунды), FC (флэш-хроматография), кт (комнатная температура), ДХМ (дихлорметан), ACN (ацетонитрил), ДМФ (диметилформамид), EtOAc (этилацетат), EtOH (этиловый спирт), Сусл (циклогексан), MeOH (метанол), ТГФ (тетрагидрофуран), DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин).

Пример 1: 4-(4,6-Дихлорпиримидин-2-ил)морфолин и 4-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)морфолин



45 Раствор морфолина (22,4 мл, 512,4 ммоль, 4,2 экв) в EtOH (100 mL) добавляли по каплям к охлажденному (0°C) раствору 2,4,6-трихлорпиримидина (14 мл, 122 ммоль, 1 экв) в EtOH (200 мл). Смесь перемешивали при кт в течение ночи. Указанную неочищенную смесь выливали в насыщенный раствор NaHSO₄ (1 л) и полученный осадок собрали фильтрованием. Твердое вещество повторно растворяли в минимальном количестве ДХМ и адсорбировали на силикагеле. В результате FC (AcOEt/

Сусл 1:3→1:1) получали требуемые соединения 4-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)морфолин (20% выход) и 4-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)морфолин (65% выход).

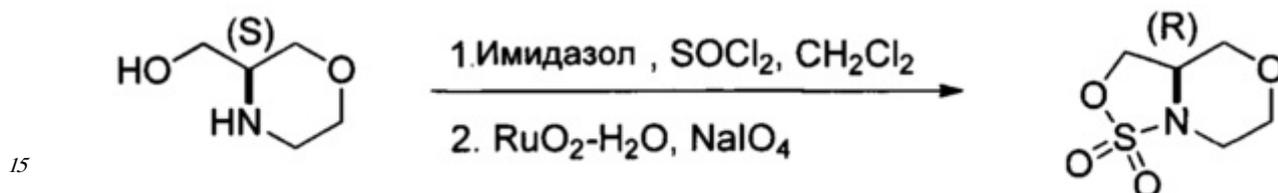
4-(4,6-Дихлорпиримидин-2-ил)морфолин: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,53 (s, 1H),

3,77 (m, 4H), 3,71 (t, 4H). ^{13}C ЯМР (100,6 МГц, CDCl_3): δ 161,6, 160,4, 108,2, 66,5, 44,3.

4-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)морфолин: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,34 (s, 1H),

3,70 (m, 4H), 3,58 (t, 4H). ^{13}C ЯМР (100,6 МГц, CDCl_3): δ 162,9, 160,3, 159,5, 99,6, 66,9, 44,3.

Пример 2: (R)-Тетрагидро-3Н-[1,2,3]оксатиазоло[4,3-с][1,4]оксазин-1,1-диоксид



Раствор SOCl_2 (0,82 мл, 11,3 ммоль) в ДХМ (0,8 мл) добавляли по каплям к охлажденному (-5°C) раствору имидазола (2,38 г, 34,9 ммоль) в ДХМ (15 мл), и температуру поддерживали при -5°C . Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин, оставляя ее нагреваться до кт. Смесь охлаждали до -10°C . Раствор (S)-морфолин-3-илметанола (0,68 г, 5,8 ммоль) в ДХМ (5,8 мл) добавляли по каплям при поддержании температуры около -10°C . Смесь перемешивали при -5°C в течение 2 ч, и затем при $+5^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали полуконцентрированным солевым раствором (15 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли раствор NaIO_4 (3,73 г, 17,4 ммоль) в воде (40 мл), с последующим добавлением $\text{Ru}_2\text{O}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8 мг). Баню удаляли через 15 мин и темную реакционную смесь перемешивали в течение. Слои разделяли и органический слой фильтровали через колонку с силикагелем, элюируя избытком ДХМ до момента, когда продукт перестал обнаруживаться посредством ТСХ.

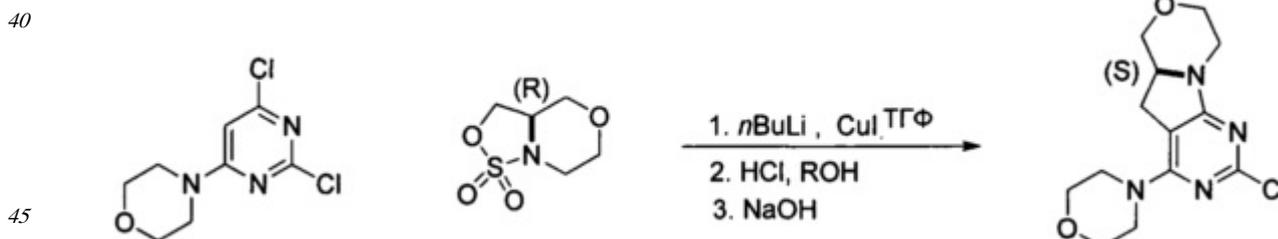
Соответствующий (S) энантиомер синтезировали таким же способом.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,71-4,51 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,02 (dd, $J=11,6, 3,4$ Гц, 1H), 3,94-3,68 (m, 3H), 3,61 (dd, $J=11,6, 7,8$ Гц, 1H), 3,37 (dt, $J=12,1, 3,6$ Гц, 1H), 3,24-3,07 (m, 1H).

R энантиомер: $[\alpha_D] = -42,8$ (CHCl_3 , $c=0,65$)

S энантиомер: $[\alpha_D] = +53,8$ (CHCl_3 , $c=0,75$)

Пример 3: (S)-2-Хлор-4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин



1,6 М раствор $n\text{-BuLi}$ (1,4 мл) охлаждали до -78°C , и добавляли по каплям раствор 4-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)морфолина (435 мг, 1,86 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь

перемешивали при -78°C в течение 35 мин. Добавляли CuI (14 мг, 0,07 ммоль) и раствор (R)-тетрагидро-3H-[1,2,3]оксадиазола[4,3-с][1,4]оксазин-1,1-диоксида (333 мг, 1,86 ммоль) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивали при -78°C и затем оставляли нагреваться до кт, затем перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили путем добавления воды (1 мл). Добавляли 15% HCl (10 мл) и метанол (5 мл) и смесь нагревали до 60°C в течение 5 ч. Органические растворители удаляли посредством ротационного выпаривания и оставшийся водный слой разбавляли 2 М NaOH (5 мл). Пеллеты NaOH использовали для доведения рН до 11. Добавляли AcOEt (10 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали AcOEt (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт осаждали в виде коричневого твердого вещества (530 мг, 96%), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

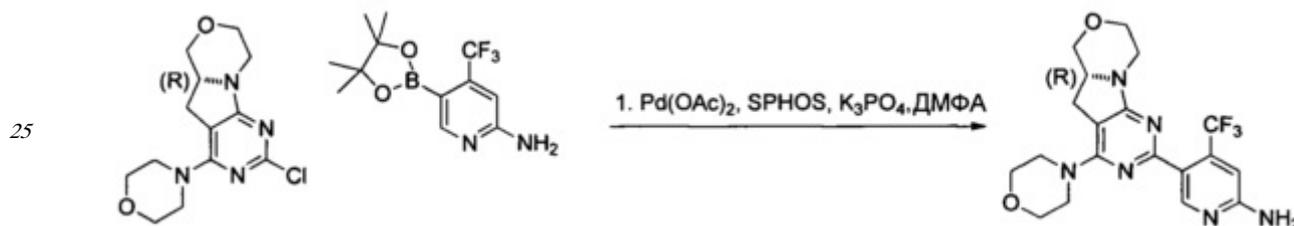
Соответствующий (R) энантиомер синтезировали таким же способом.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,01 (dd, $J=13,6, 2,8$ Гц, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,66 (t, 4H), 3,61-3,47 (t, 4H), 3,38 (td, $J=11,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,23 (t, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,19-3,04 (t, 2H), 2,50 (dd, $J=15,0, 5,1$ Гц, 1H).

R энантиомер: $[\alpha_D] = -3,3$ (CHCl_3 , $c=1,5$)

S энантиомер: $[\alpha_D] = +4,0$ (CHCl_3 , $c=1,2$)

Пример 4: (R)-5-(4-Морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



Пиримидин (147 мг, 0,495 ммоль), боронат (255 мг, 0,74 ммоль), K_3PO_4 (250 мг, 1,18 ммоль), SPHOS (25 мг, 0,06 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 мг, 0,03 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере азота. Добавляли ДМФА (3 мл), и азот барботировали через смесь в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч, охлаждали до кт, разбавляли AcOEt (10 мл) и выливали в насыщенный NH_4Cl (10 мл).

Слои разделяли и водный слой экстрагировали AcOEt (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Указанную неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (1:1 \rightarrow 1:3 \rightarrow 0:1 CuCl : AcOEt). Продукт получали в виде твердого вещества (77 мг, 37%).

Соответствующий (S) энантиомер синтезировали таким же способом.

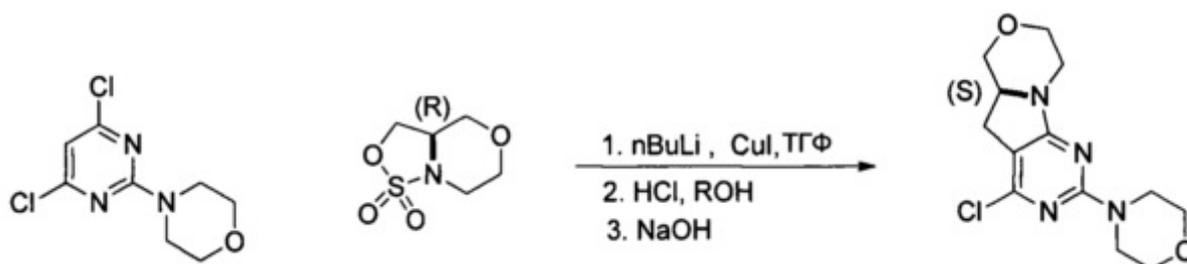
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,17-4,05 (m, 1H), 4,03-3,89 (t, 1H), 3,87-3,72 (t, 6H), 3,72-3,56 (t, 6H), 3,47 (td, $J=11,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,35 (t, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,31-3,11 (t, 2H), 2,62 (dd, $J=15,0, 4,9$ Гц, 1H).

R энантиомер: $[\alpha_D] = +13,5$ (CHCl_3 , $c=1,6$)

S энантиомер: $[\alpha_D] = -13,2$ (CHCl_3 , $c=2,0$)

Пример 5: (S)-4-хлор-2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин

5



10

15

20

n-BuLi (1,6 M, 1 мл) и ТГФ (1 мл) помещали в сухую круглодонную колбу в атмосфере азота и охлаждали до -78°C . Медленно добавляли раствор пиримидина (298 мг, 1,27 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли CuI (12 мг, 0,06 ммоль) и раствор сульфамидата (228 мг, 1,27 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и затем оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (0,5 мл). Добавляли раствор 12 M HCl (5 mL) и EtOH (5 мл), и смесь нагревали до 70°C в течение 1,5 ч. Органические растворители удаляли, остаток разбавляли 2 M NaOH, и добавляли твердый NaOH для доведения pH до 11. Смеси разбавляли этилацетатом и перемешивали при кт в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли, и остаток повторно растворяли в EtOH (7 мл) и подкисляли 12 M HCl до pH 1, затем перемешивали при кт в течение 18 ч. Смесь охлаждали, и медленно добавляли NaOH до pH 11, затем перемешивали в течение 2 ч и разбавляли AcOEt. Слои разделяли и водный слой экстрагировали AcOEt (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и очищали с помощью FC (2:1→1:1 CyCl: AcOEt). Требуемый продукт получали в виде белого твердого вещества (286 мг, 76%).

25

Соответствующий (R) энантиомер синтезировали таким же способом.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,04-3,90 (m, 2H), 3,87 (dt, $J=11,3, 4,4$ Гц, 2H), 3,79-3,65 (m, 8H), 3,44 (td, $J=11,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,32-3,14 (m, 2H), 2,99 (dd, $J=16,1, 9,4$ Гц, 1H), 2,42 (dd, $J=16,1, 5,0$ Гц, 1H).

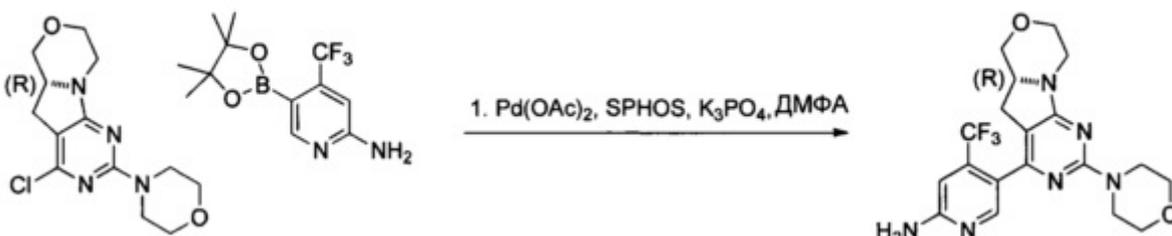
R энантиомер: $[\alpha_D]^{25} = +56,2$ ($\text{CHCl}_3, c=1,4$)

30

S энантиомер: $[\alpha_D]^{25} = -61,0$ ($\text{CHCl}_3, c=1,1$)

Пример 6: (R)-5-(2-Морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с]х1,4]оксазин-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

35



40

45

Пиримидин (94 мг, 0,32 ммоль), боронат (141 мг, 0,41 ммоль), K_3PO_4 (134 мг, 0,64 ммоль), SPHOS (14 мг, 0,035 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 мг, 0,016 ммоль) помещали в круглодонную колбу. Добавляли ДМФА (2 мл) и раствор продували азотом в течение 10 мин, затем нагревали до 100°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Смеси охлаждали до кт и разбавляли AcOEt. Добавляли насыщенный NH_4Cl (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали AcOEt (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FC (1:1→1:3 CyCl: AcOEt→100% AcOEt 2% MeOH/AcOEt). Требуемый продукт получали в виде твердого вещества (70

мг, 52% выход).

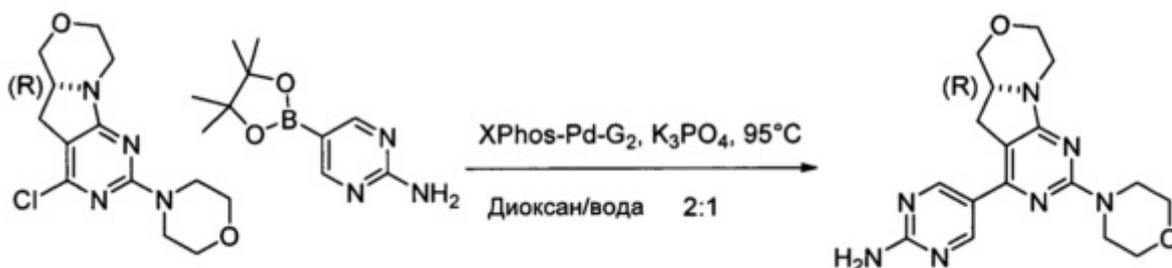
Соответствующий (S) энантиомер синтезировали таким же способом.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,04 (dd, J=13,3, 2,9 Гц, 1H), 4,00-3,78 (m, 2H), 3,78-3,63 (т, 9H), 3,50 (td, J=11,6, 3,0 Гц, 1H), 3,36-3,12 (т, 2H), 2,91 (dd, J=15,8, 9,1 Гц, 1H), 2,32 (dd, J=15,8, 5,2 Гц, 1H).

R энантиомер: [α_D]=+20,5 (CHCl₃, c=1,5)

S энантиомер: [α_D]=-18,9 (CHCl₃, c=1,1)

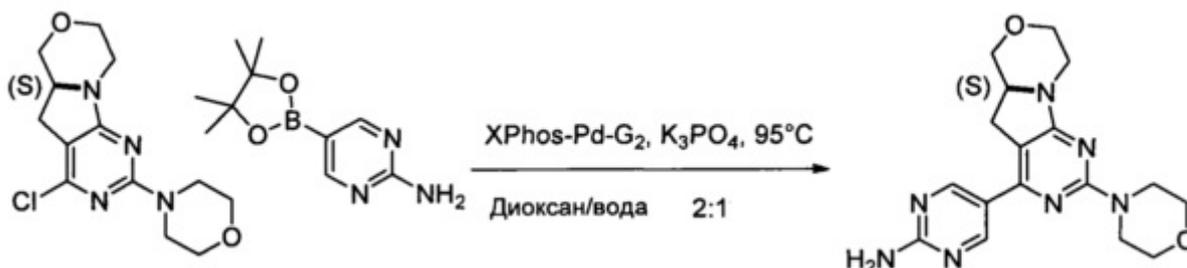
Пример 7: (R)-5-(2-Морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин



(R)-4-Хлор-2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин (40 мг, 0,135 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиримидин-2-амин (45 мг, 0,2 ммоль), K₃PO₄ (57 мг, 0,27 ммоль), XPhos-Pd-G2 (хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)) (5,3 мг, 0,007 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере азота. Добавляли диоксан (3 мл), с последующим добавлением воды (1,5 мл), и азот барботировали через смесь в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли AcOEt (10 мл) и выливали в насыщенный NH₄Cl (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали AcOEt (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Указанную неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (44 мг, 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMCO) δ 8,73 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 8H), 3,31-3,11 (m, 4H), 2,67-2,62 (dd, J=16,0, 4,5 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, D₆-DMCO) δ 166,8, 163,3, 161,2, 157,3, 150,7, 120,3, 102,9, 70,2, 66,1, 65,6, 57,0, 44,3, 41,3, 27,3. MS (MALDI): 356 (M+H).

Пример 8: (S)-5-(2-Морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амин

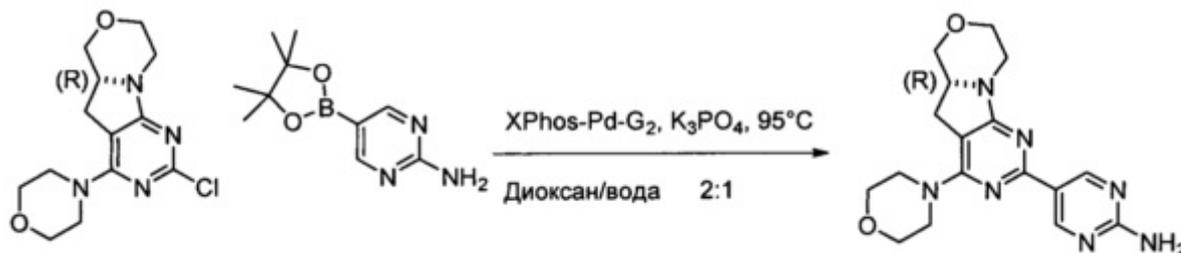


(S)-4-Хлор-2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин (40 мг, 0,135 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-

пиримидин-2-амин (45 мг, 0,2 ммоль), K_3PO_4 (57 мг, 0,27 ммоль), XPhos-Pd-G2 (хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)) (5,3 мг, 0,007 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере азота. Добавляли диоксан (3 мл), с последующим добавлением воды (1,5 мл) и азот барботировали через смесь в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли AcOEt (10 мл) и выливали в насыщенный NH_4Cl (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали AcOEt (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Указанную неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (42 мг, 88%).

1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMCO) δ 8,73 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,81-3,75 (t, 2H), 3,66-3,63 (t, 8H), 3,31-3,11 (t, 4H), 2,67-2,62 (dd, $J=16,0, 4,5$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_6 -DMCO) δ 166,8, 163,3, 161,2, 157,3, 150,7, 120,3, 102,9, 70,2, 66,1, 65,6, 57,0, 44,3, 41,3, 27,3. MS (MALDI): 356 (M+H).

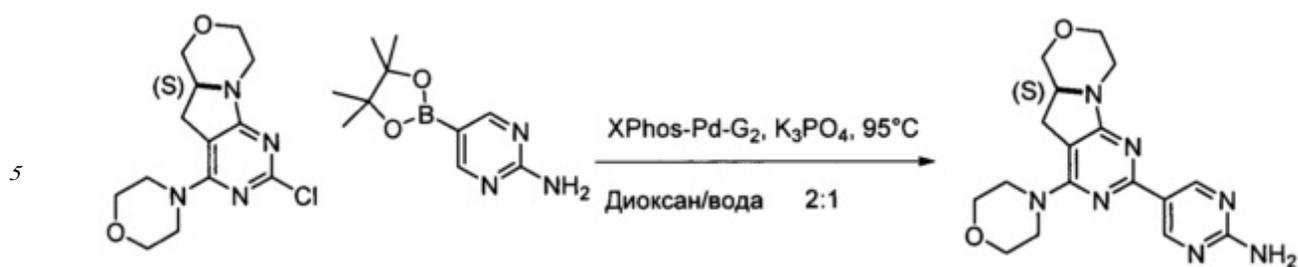
Пример 9: (R)-5-(4-Морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин



(R)-2-Хлор-4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин (40 мг, 0,135 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (45 мг, 0,2 ммоль), K_3PO_4 (57 мг, 0,27 ммоль), XPhos-Pd-G2 (Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)) (5,3 мг, 0,007 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере азота. Добавляли диоксан (3 мл), с последующим добавлением воды (1,5 мл), и азот барботировали через смесь в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли AcOEt (10 мл) и выливали в насыщенный NH_4Cl (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали AcOEt (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Указанную неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (46 мг, 96%).

1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMCO) δ 9,0 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,06-4,02 (dd, $J=13,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,91-3,84 (гл, 1H), 3,78-3,70 (t, 2H), 3,67-3,55 (t, 8H), 3,31-3,09 (m, 4H), 2,66-2,61 (dd, $J=15,4, 4,6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_6 -DMCO) δ 167,1, 164,0, 158,8, 158,0, 157,7, 120,2, 93,5, 70,2, 69,6, 66,2, 65,7, 56,4, 45,4, 41,6, 28,7. MS (MALDI): 356 (M+H).

Пример 10: (S)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин



(S)-2-Хлор-4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с]
 [1,4]оксазин (40 мг, 0,135 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-
 пиримидин-2-амин (45 мг, 0,2 ммоль), K_3PO_4 (57 мг, 0,27 ммоль), XPhos-Pd-G2 (хлор(2-
 дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]
 палладий(II)) (5,3 мг, 0,007 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере азота.
 Добавляли диоксан (3 мл), с последующим добавлением воды (1,5 мл), и азот
 барботировали через смесь в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до 95°C в
 течение 2 ч, охлаждали до кт, разбавляли AcOEt (10 мл) и выливали в насыщенный
 NH_4Cl (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали AcOEt (2×10 мл).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и
 концентрировали. Указанную неочищенную смесь очищали с помощью колоночной
 хроматографии ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20:1). Указанное в заголовке соединение получали в
 виде твердого вещества (32 мг, 67%).

1H ЯМР (400 МГц, D_6 -DMCO) δ 9,0 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,06-4,02 (dd, $J=13,4, 2,6$ Гц,
 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,67-3,55 (m, 8H), 3,31-3,09 (m, 4H), 2,66-2,61 (dd,
 $J=15,4, 4,6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_6 -DMCO) δ 167,1, 164,0, 158,8, 158,0, 157,7,
 120,2, 93,5, 70,2, 69,6, 66,2, 65,7, 56,4, 45,4, 41,6, 28,7. MS (MALDI): 356 (M+H).

Вестерн-блоттинг «In-cell Western»

Клетки A2058 высевали при 20000 клеток/лунка в 96-луночный планшет (Perkin Elmer,
 Cat. № по кат. 6005558), и через 24 часа обрабатывали различными соединениями в
 течение 1 ч. Для каждого соединения на клетки наносили 7 различных концентраций
 (5 мкМ, 1,25 мкМ, 0,625 мкМ, 0,3125 мкМ, 0,155 мкМ, 0,08 мкМ и 0,04 мкМ). Клетки
 фиксировали 4% параформальдегидом в течение 30 мин при комнатной температуре,
 промывали 2 раза 1% BSA в PBS, пермеабилizировали с 0,1% Triton X-100 в PBS/1%
 BSA в течение 30 мин при комнатной температуре и блокировали 5% козьей сывороткой
 в PBS/1% BSA/0,1% Triton X-100 в течение 30 мин при комнатной температуре. Клетки
 окрашивали с первичным антителом или с кроличьим анти-pPKB S473 (1:500; Cell
 Signalling Technology, № по кат. 4058) в сочетании с мышинным анти- α -тубулином (1:
 2000., используется для нормирования; Sigma, № по кат. T9026), или кроличьим анТН-
 PS6 S235/S236 (1:500; Cell Signalling Technology, № по кат. 4856) в сочетании с мышинным
 анти- α -тубулином (1:2000, используется для нормирования) в течение ночи при
 температуре 4°C. После 3-х промывок по 5 мин PBS/1% BSA/0,1% Triton клетки
 обрабатывали вторичными антителами козьего антитела против мышиноного IRDye680
 (Licor, кат. Номер 926-68070) и козьего антитела против кроличьего IRDye800 (Licor,
 926-32211) (каждый разведенный 1:500 в PBS/1% BSA/0,1% Triton) в течение 1 ч при
 встряхивании в темноте. Клетки промывали 3 раза по 5 мин с помощью PBS/1% BSA/
 0,1% Triton и планшет сканировали системой инфракрасного сканирования Odyssey
 Infrared Scanning с использованием как 700, так и 800 нм каналов. В качестве контроля
 за 0% ингибирования к клеткам добавляли носитель (0,2% ДМСО). Для коррекции

фонового окрашивания лунки для анализа данных обрабатывали только вторичными антителами.

Для анализа данных средний фоновый сигнал от канала 700 нм и 800 нм вычитали из каждого сигнала в канале 700 нм и 800 нм, соответственно. Сигналы в каждом канале
5 были нормированы по ингибированию 0%, а затем было получено отношение сигнала 800 нм к 700 нм для определения значений рРВК S473 или рS6 S235/S236, нормированных по α -тубулину.

значения IC_{50} для каждого соединения определяли путем построения нормированных сигналов рРВК S473 и рS6 S235/S236, соответственно, относительно концентрации
10 соединения (в логарифмическом масштабе), а затем путем подбора сигмоидальной кривой доза-ответ с переменным наклоном к данным с использованием GraphPad™ Prism.

Анализ связывания РІЗК альфа *in vitro*

His-меченый РІЗК альфа по N-концу (№ по кат. PV4789; 0,49 мг/мл), меченый Alexa
15 Fluor® 647 киназный трейсер Tracer 314 (№ по кат. PV 6087), биотин-анти-His-tag антитело (№ по кат. PV 6089) и LanthaScreen® Eu-стрептавидин (№ по кат. PV5899) были приобретены у компании Life Technologies. 1х киназный буфер А состоял из 50 мМ HEPES, рН 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA и 0,01% (об/об), Brij-35 (Sigma № по кат. B4184-100ML).

4-кратное серийное разведение каждого тестируемого соединения готовили в ДМСО
20 (основное разведение) в 96-луночных планшетах из полистирола (Falcon № по кат.353072, плоское дно) с самой высокой концентрацией при 1000 мкМ, и самой низкой при 0,004 мкМ. Серии основного разбавления разводили далее 33,3-кратно в киназном буфере А путем переноса по 5 мкл каждой концентрации разбавленного соединения в 162 мкл
25 киназного буфера А в новом 96-луночном планшете, получая в результате 3-кратное серийное разбавление соединения. На основе исследования титрования Tracer 314 была выбрана рабочая концентрация 20 нМ. Следовательно, получали 60 нМ раствор Tracer 314 в киназном буфере А, с получением в результате 3-кратно концентрированный раствор. 3-кратно концентрированный раствор киназа/антитело при 15 нМ киназы, 6
30 нМ антитела и 6 нМ Eu-стрептавидина был приготовлен в киназном буфере А. Пять мкл каждого из 3х серийно разбавленных соединений распределяли в 384-луночный планшет в двух повторностях. Затем в каждую лунку добавили 5 мкл 3х смеси киназа/антитело с последующим добавлением 5 мкл 3х раствора Tracer 314. Через 1 ч инкубации при комнатной температуре, приводили FRET с разрешением по времени с помощью
35 многорежимного планшет-ридера Synergy 4 (Biotek Instruments) с использованием следующих параметров: 100 мкс задержка до сбора данных, 200 мкс времени для сбора данных, 10 измерений на каждую точку данных. Фильтр эмиссии: 665 нм/8 нм с чувствительностью, установленной на 163, и 620 нм/10 нм с чувствительностью, установленной на 135; Фильтр возбуждения: 340 нм/30 нм; Дихроическое зеркало 400
40 нм.

Для анализа данных коэффициент эмиссии был рассчитан путем деления сигнала, излучаемого при 665 нм от акцептора (меченый Alexa Fluor® 647 Tracer 314) на сигнал, излучаемый при 620 нм от донора (ЕС-меченое антитело). Значения IC_{50} для каждого
45 соединения определяли путем построения графика отношения эмиссии к концентрации соединения (в логарифмическом масштабе), а затем путем подбора сигмоидальной кривой доза-ответ с переменным наклоном к данным с использованием GraphPad™ Prism.

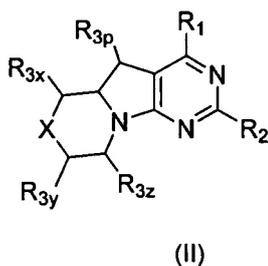
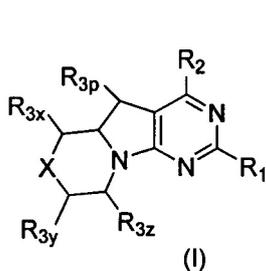
Результаты

Соединение	Вестерн-блоттинг «In-cell»		связывание PI3K альфа in vitro	
	Western»			
	pPKB S473 IC50 [нМ]	pS6 S235/236 IC50 [нМ]	p110α IC50 [нМ]	p110α Ki [нМ]
6	425,4	695,9	390,4	н.е.
9	145	65	411	42
22	428,5	1088	98,1	н.е.
25	154	98	76	8
38	5909	9080	2623	н.е.
41	575	574	231	23
54	833	2111	383,1	н.е.
57	1261	594	1637	166

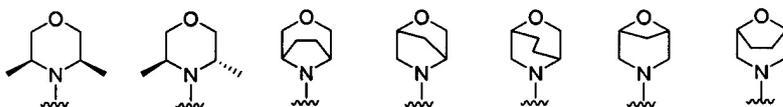
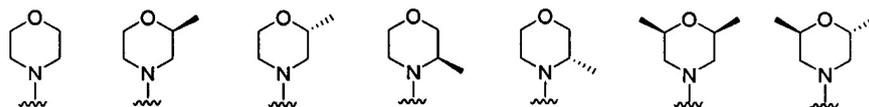
н.е. = не определено

(57) Формула изобретения

1. Соединения формул (I) и (II),



и их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли, где R₁ представляет собой



и волнистые линии означают место присоединения R₁;

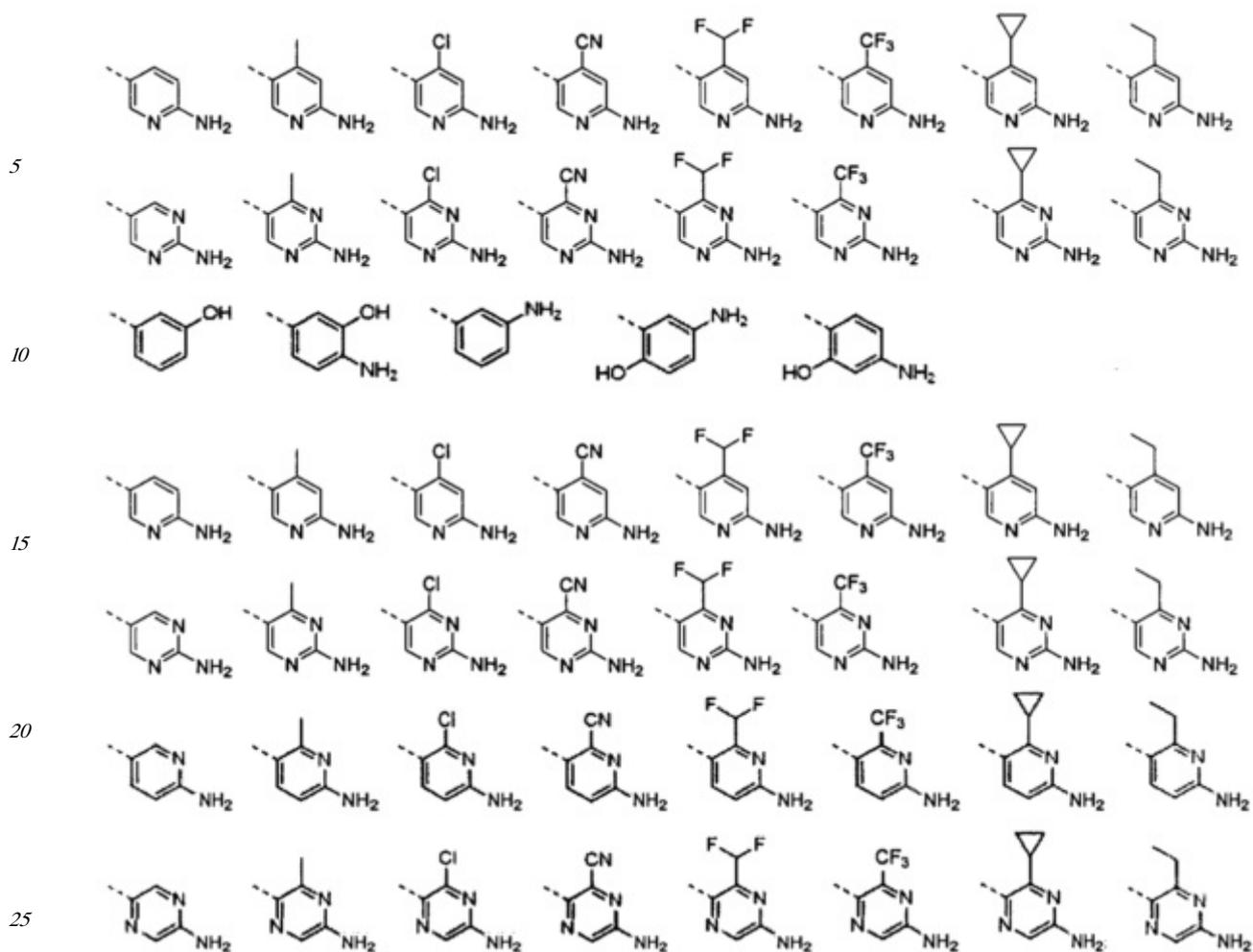
X выбран из группы, состоящей из O и NR₇;

R_{3x}, R_{3y}, R_{3z} и R_{3p} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и этила;

R₅, R₆ и R₇ независимо выбраны из H и C₁-C₆ алкила;

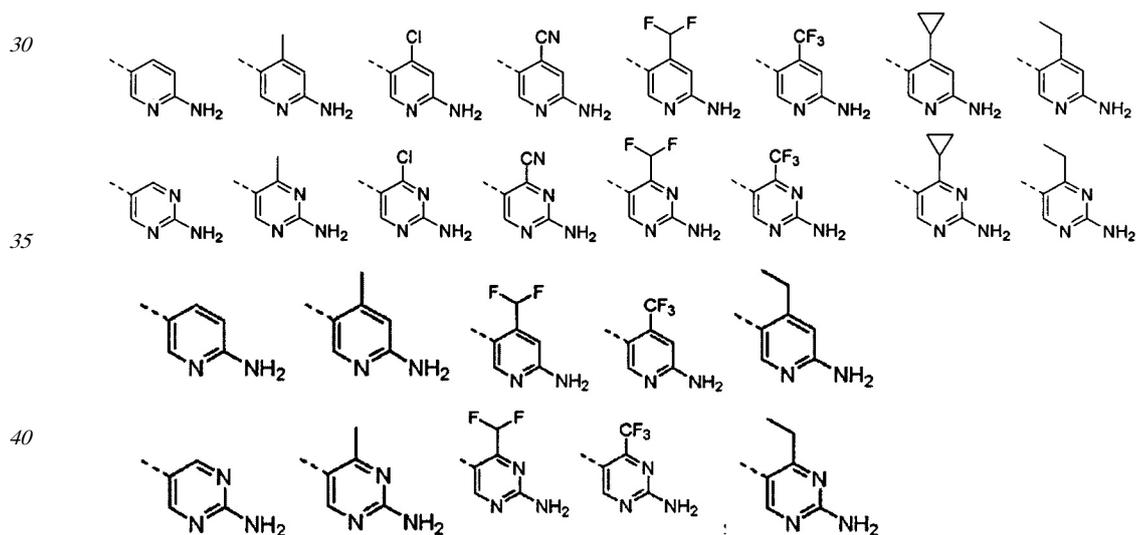
R₂ независимо выбран из групп, состоящих из фенила и моноциклического гетероарила с 1-2 гетероатомами азота с 1-2 заместителями, выбранными из C₁-C₄ алкила, циклопропила, F, Cl, Br, I, -OR₅, CN, CF₃, CHF₂, CFH₂, NR₇COR₅ и NR₅R₆.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₂ представляет собой



где пунктирная линия указывает на место присоединения R_2 .

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой



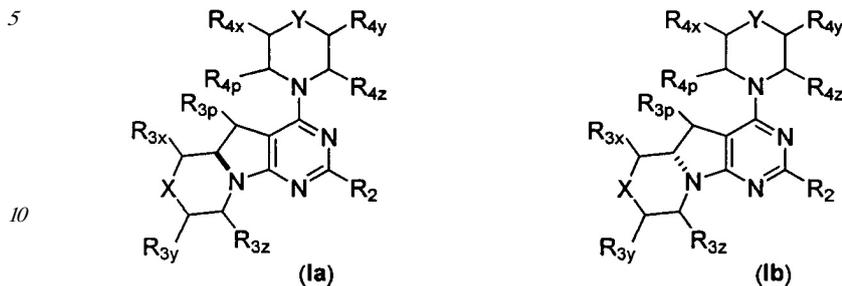
где пунктирная линия указывает на место присоединения R_2 .

45 4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R_1 представляет собой морфолино; и другие заместители имеют значения, указанные в пп. 1, 2 или 3.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что X представляет собой O.

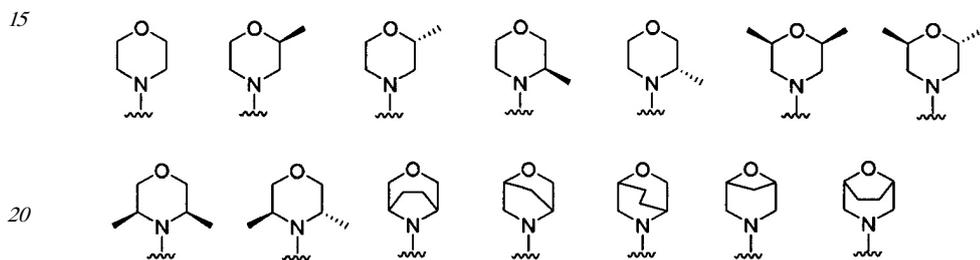
6. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} и R_{3p} представляют собой H.

7. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее формулу (Ia) или (Ib)



где

R_1 представляет собой



где волнистая линия указывает на место присоединения к R_1 ;

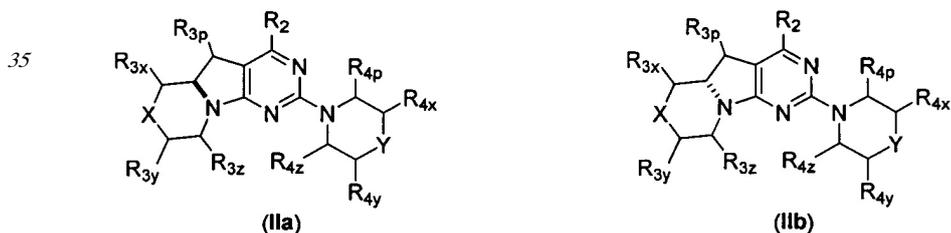
X выбран из группы, состоящей из O и NR_7 ;

25 R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} и R_{3p} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и этила;

R_5 , R_6 и R_7 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

30 R_2 независимо выбран из групп, состоящих из фенила и моноциклического гетероарила с 1-2 гетероатомами азота с 1-2 заместителями, выбранными из C_1 - C_4 алкила, циклопропила, F, Cl, Br, I, $-OR_5$, CN, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , NR_7COR_5 и NR_5R_6 .

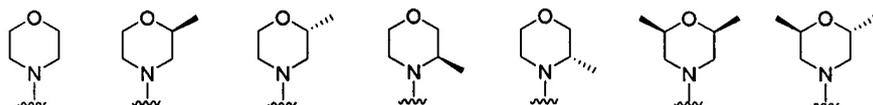
8. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее формулу (IIa) или (IIb)



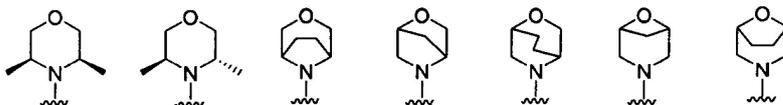
где

R_1 представляет собой

45



5



где волнистая линия указывает на место присоединения к R_1 ;

10

X выбран из группы, состоящей из O и NR_7 ;

R_{3x} , R_{3y} , R_{3z} и R_{3p} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и этила;

R_5 , R_6 и R_7 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

15

R_2 независимо выбран из групп, состоящих из фенила и моноциклического гетероарила с 1-2 гетероатомами азота с 1-2 заместителями, выбранными из C_1 - C_4 алкила, циклопропила, F, Cl, Br, I, $-OR_5$, CN, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , NR_7COR_5 и NR_5R_6 .

9. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

20

- (R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин

- (R)-4-метил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин

- (R)-4-хлор-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин

25

- (R)-2-амино-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)изоникотинитрила

- (R)-4-(дифторметил)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин

30

- (R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

- (R)-4-циклопропил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин

- (R)-4-этил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиридин-2-амин

35

- (R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

- (R)-4-метил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

40

- (R)-4-хлор-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

- (R)-2-амино-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-4-карбонитрила

- (R)-4-(дифторметил)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

45

- (R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин

- (R)-4-циклопропил-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амин

- (S)-4-этил-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амина.

10. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

- (R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина,

- (S)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина,

- (R)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина, и

- (S)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина.

11. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

- (R)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амина

- (S)-5-(2-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-ил)пиримидин-2-амина

- (R)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амина

- (S)-5-(4-морфолино-5а,6,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ил)пиримидин-2-амина.

12. Фармацевтическая композиция, способная действовать как ингибитор фосфоинозитид-3-киназы PI3K, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Применение соединения по любому из пп. 1-11 для изготовления лекарственного средства для лечения рака, модулируемого PI3K.

30

35

40

45