

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ЭНЕРГЕТИКИ

(наименование института полностью)

Центр медицинской химии

(наименование)

04.03.01 Химия

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Медицинская и фармацевтическая химия

(направленность (профиль)/специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

на тему Молекулярный дизайн новых ингибиторов РІЗК

Студент

Р.Э. Гасанов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.б.н., Д.А. Хоченков

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2020

Аннотация

Целью данной работы является подготовка аналитического обзора, обсуждающего подходы к разработке новых изоформ-селективных ингибиторов PI3K, содержащих новые структурные мотивы.

В дипломной работе подробно описан синтез ингибиторов PI3K/Akt/mTOR, о которых не сообщалось в патентной литературе за последние 10 лет. Основное внимание в работе уделяется синтезу ингибиторов, но также включена некоторая информация о тестировании соединений *in vitro* и *in vivo*. Большинство соединений, рассматриваемых в этой работе, являются обратимыми конкурентными ингибиторами связывания аденозинтрифосфата (АТФ), поэтому, учитывая их структурное сходство с ядром аденина, в этом обзоре представлена недавняя разработка ингибиторов, содержащих следующие структуры: пиримидины, пиразины, триазины и азолы. Также рассматриваются ингибиторы, которые не имеют структурного сходства с аденином: липагал, аналоги вортманнина и кверцетин.

Выпускная работа состоит из введения, одной главы, заключения, списка из 97 ссылок, все из которых являются зарубежными источниками. Текст работы содержит 81 страницу и 65 схем.

Abstract

The title of the graduation work is “Molecular Design of New PI3K inhibitors”.

The graduation work was performed by is Ph.D., Khochenkov Dmitry Alexandrovich.

The aim of the work is to prepare an analytical review discussing approaches to the development of new isoform-selective PI3K inhibitors containing new structural motifs.

The graduation work describes in detail the synthesis of PI3K/Akt /mTOR inhibitors, which were not reported in the patent literature over the past 10 years. The focus is on the synthesis of inhibitors, but the graduation work also includes some information about testing compounds *in vitro* and *in vivo*. Most of the compounds considered in this work are reversible competitive adenosine triphosphate (ATP) binding inhibitors; therefore, given their structural similarity to the adenine nucleus, this review presents the recent development of inhibitors containing the following frameworks: pyrimidines, pyrazines, triazines, and azoles. Inhibitors that do not have structural similarities with adenine are also considered: lipagal, wortmannin analogues, and quercetin.

The graduation work consists of an introduction, one chapter, conclusion, list of 97 links, all of which are foreign sources. The text of the work contains 81 pages and 65 schemes.

Содержание

Принятые сокращения.....	5
Введение	6
1 Литературный обзор.....	7
1.1 Пиримидины и хиназолины	7
1.2 Пиридины, хинолины и индолы.....	40
1.3 Пиразины и хиноксалины	52
1.4 Азолы	54
1.5 Триазины	62
1.6 Лифагал и аналоги	69
1.7 Аналоги вортманнина и кверцетина.....	70
Заключение.....	73
Список используемой литературы.....	74

Принятые сокращения

PI3K	фосфатидилинозитол-3-киназа или фосфоинозитид-3-киназа
PI	фосфатидилинозитол
Akt	внутриклеточный фермент, один из трёх членов семейства протеинкиназ B
mTOR	мишень рапамицина млекопитающих
PK/PD	фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование
PC3	рак предстательной железы человека
MCF-7	рак аденокарциномы молочной железы человека
HCT-116	человеческий рак толстой кишки
MDA-MB-361	рак аденокарциномы молочной железы человека
LNCaP	рак предстательной железы человека
АТФ	аденозинтрифосфат
PI3K α	фосфатидилинозитол-3-киназа альфа изоформы
PI3K β	фосфатидилинозитол-3-киназа бета изоформы
PI3K δ	фосфатидилинозитол-3-киназа дельта изоформы
PI3K γ	фосфатидилинозитол-3-киназа гамма изоформы
H1975	немелкоклеточный рак легкого
<i>in vivo</i>	внутри живого организма
<i>in vitro</i>	в пробирке
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMADMF	диметилформаид диметилацетата
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMSO	диметилсульфоксид
TMS	тетраметилсилан
THF	тетрагидрофуран
DMAP	4-диметиламинопиридин
DCE	1,2-дихлорэтан
DCC	1,3-дициклогексилкарбодимид
HBTU	2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат
GSK	Британская фармацевтическая компания
BINAP	2,2- <i>бис</i> (дифенилфосфино)-1,1-бинафтил
DME	диметоксиэтан
DMAC	<i>N,N</i> -диметилацетамид
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорнадбензойная кислота
TPTU	тетрафторборат <i>O</i> -(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)- <i>N,N,N,N</i> -тетраметилуруния
PMB	<i>p</i> -метоксибензиловый эфир
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид

Введение

Сигнальные пути PI3K/Akt/mTOR регулируют важные клеточные функции, такие как пролиферация, выживание и ангиогенез. Число обзорных работ, выполненных для понимания и подавления этих сигнальных путей, становится все больше, и появляются доказательства того, что ингибиторы как минимум двух сигналов в PI3K/Akt/mTOR могут быть наиболее желательными [1]. Но ни один из недавних опубликованных обзоров не фокусируется на том, как эти ингибиторы были получены, поэтому эта работа будет сосредоточена на синтезе ингибиторов и включать некоторые результаты скрининга *in vitro* и *in vivo*.

Рассмотренная литература включает в себя оригинальные научные публикации, которые появились вне патентной литературы за последние 10-11 лет. В 2011 и 2012 года появилось около 100 сообщений о синтезе ингибиторов PI3K. Многие соединения, в данных работах, являются обратимыми конкурентными ингибиторами связывания АТФ, и их синтез опирается на производные пурина (диазолопиримидина)/пиримидина, пиридина, пиазина, триазина или азолов.

Разделы этой обзорной работы были нацелены на рассмотрение синтетических подходов. Многие из этих ингибиторов включают в себя несколько гетероциклических фрагментов. Работа также продолжается на ингибиторах на основе стероидных и терпеноидных ядер, содержащихся в природных соединениях: вортманнине, кварцетине и лифагале. Поэтому в этом обзоре будут представлены последние работы над ингибиторами на основе пуринов/пиримидинов, пиридинов, пиазинов, азолов, и триазины и затем на основе липагальнана, вортманнина и кварцетина.

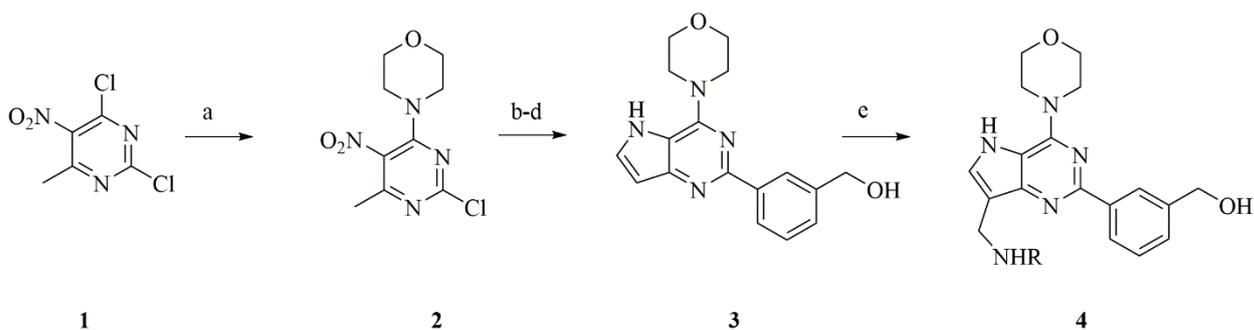
1 Литературный обзор

Сигнальный путь PI3K регулирует клеточные ответы и проявляет важную роль в поддержании баланса между выживанием клеток и апоптозом. Активный PI3K фосфорилирует фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат в фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфат, который, в свою очередь, размножает внутриклеточную передачу сигналов, активируя нижестоящие сигнальные белки, которые способствуют росту и выживанию клеток. Следовательно, абберрантная активация передачи сигналов PI3K может играть доминирующую роль в неконтролируемой клеточной пролиферации и может усиливать миграцию, которая способствует образованию злокачественных опухолей. Таким образом, нацеливание на PI3K с помощью низкомолекулярных ингибиторов обеспечивает привлекательную возможность для лечения рака. В академическом или фармацевтическом сообществе предпринимаются многочисленные усилия по разработке клинически значимых ингибиторов сигнального пути PI3K.

1.1 Пиримидины и хиназолины

Синтез пиримидинсодержащих ингибиторов PI3K является областью повышенного интереса. Соединения этого класса гетероциклов были одними из первых, которые оказались селективными ингибиторами PI3K α [2].

В начале 2010 года сообщалось о ряде новых 4-морфолинопирролопиримидинов [3]. В этой работе рассматривались методы получения пирроло[3,2-*d*]пиримидинов и пирроло[2,3-*d*]пиримидинов. В качестве исходного соединения для синтеза пирроло[3,2-*d*]пиримидинового ядра использовали 2,4-дихлор-6-метил-5-нитропиримидин (1) (схема 1).

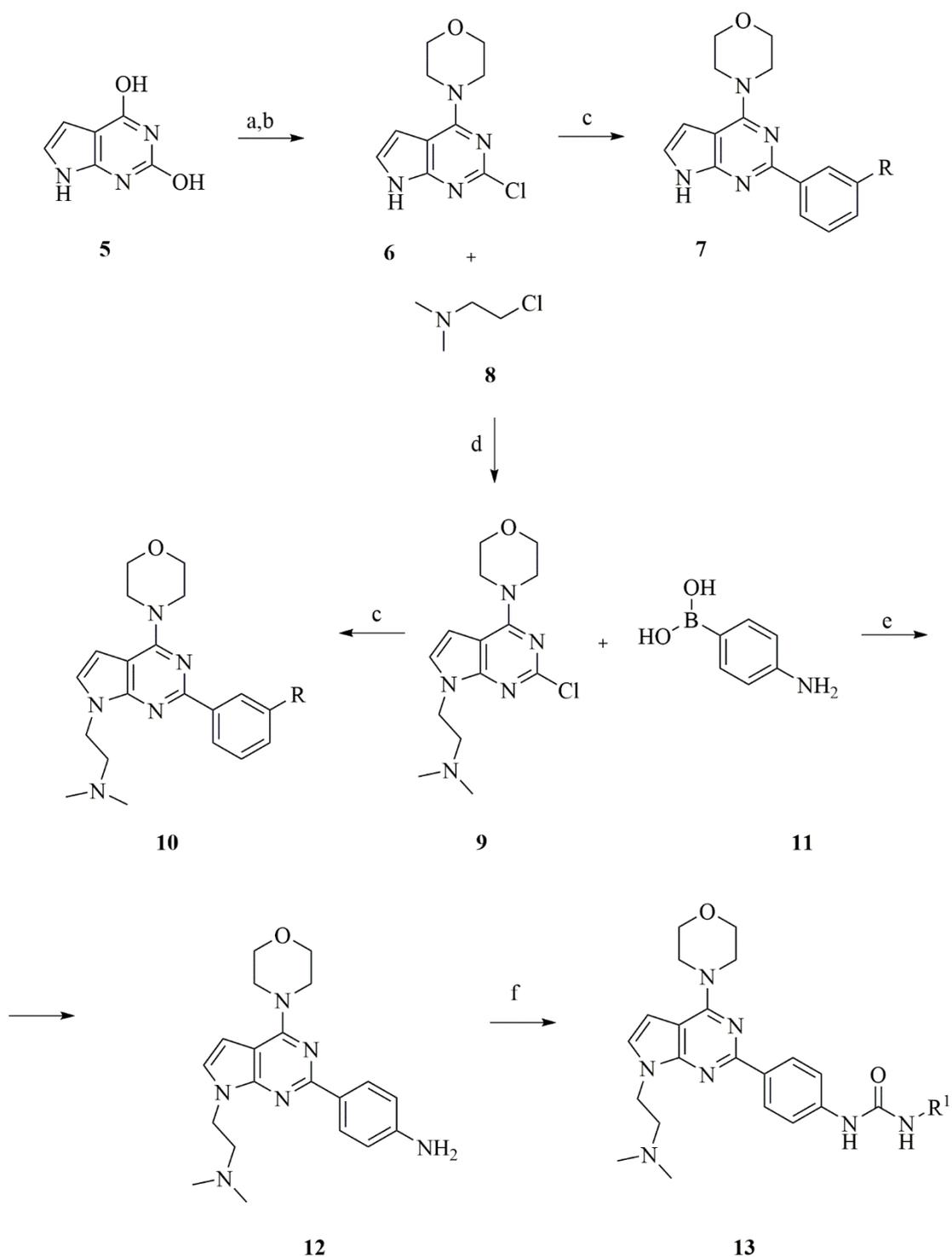


Реагенты и условия: (а) морфолин (1.5 экв.), Et₃N (3 экв.), DCM, 25 °С, 6 ч; (b) AgB(OH)₂ (1.5 экв.), Pd(Ph₃P)₄, DME, 2M Na₂CO₃, 110 °С, 30 мин, микроволновая печь; (с) DMADMF, 110° С, 12-18 ч; (d) 10% Pd/C, MeOH, 25 °С, 2-6 ч; (е) HCOH (2 экв.), RNH₂ (3 экв.), AcOH, 60 °С, 6 ч.

Схема 1 – Синтез пирроло[3,2-*d*]пиримидинов.

Сначала была заменена 4-хлор группа реакцией *S_NAr*, а затем ароматические заместители были добавлены к пиримидиновому ядру во второе положение посредством реакции Сузуки. Пирроло[3,2-*d*]пиримидиновое ядро далее получали обработкой диметилацеталем диметилформамида. Последующее восстановление нитрогруппы до аминогруппы обеспечивало субстрат, который циклизовался в ядро пирроло[3,2-*d*]пиримидина (3). Далее в условиях реакции Манниха были получены аминопроизводные (4).

Ядро пирроло[2,3-*d*]пиримидина было синтезировано путем конденсации 6-аминоурацила (5) с хлорацетальдегидом (6) (схема 2).

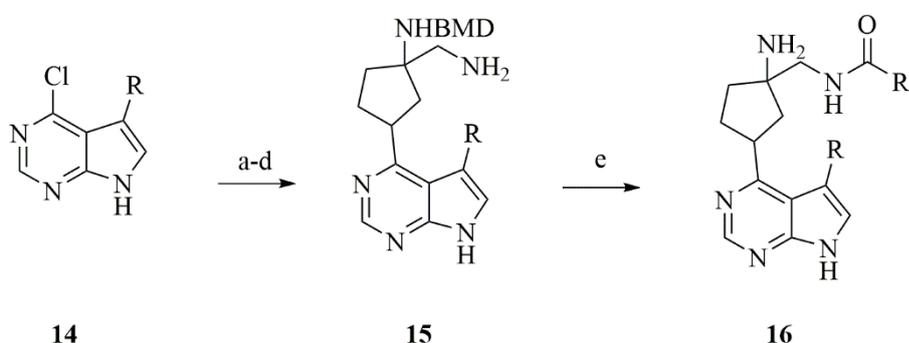


Реагенты и условия: (a) POCl_3 , 120 °C, 30 мин; (b) морфолин (1.5 экв.), Et_3N (3 экв.), EtOH , 25 °C; (c) ArB(OH)_2 (1.5 экв.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$, DME, 2M Na_2CO_3 , 150 °C, 40 мин; (d) Cs_2CO_3 , (3 экв.), DMF, 80 °C, 12 ч; (e) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, DME, 2M Na_2CO_3 , 130 °C, 30 мин; (f) трифосген (0.6 экв.), Et_3N , R^1NH_2 , DCM, 25 °C, 2-6 ч.

Схема 2 – Синтез пирроло[2,3- d]пиримидина

После замещения гидроксильных групп на атомы хлора, с помощью оксихлорида фосфора, последовало добавление морфолина и арилборных кислот с получением соединения **8**. Далее пиррольный азот алкилировали алкилгалогенидами, и далее 4-аминофенильный фрагмент превращали в остаток мочевины (**9**) путем обработки трифосгеном, а затем аминами. Эти производные мочевины были синтезированы для улучшения растворимости в воде. Полученные соединения ингибировали PI3K α и mTOR при низких наномолярных концентрациях. Тестирование *in vivo* **9** на ксенотрансплантатах рака молочной железы MDA-MB-361 показало существенное ингибирование обоих p70S6 и Akt- сигнальных путей PI3K, через 8 ч после внутривенной инъекции при 25 мг/кг.

В 2010 году также была опубликована работа о синтезе ряда триазолов, которые проявляли ингибирующую активность в отношении PI3K и Akt (схема 3) [4].



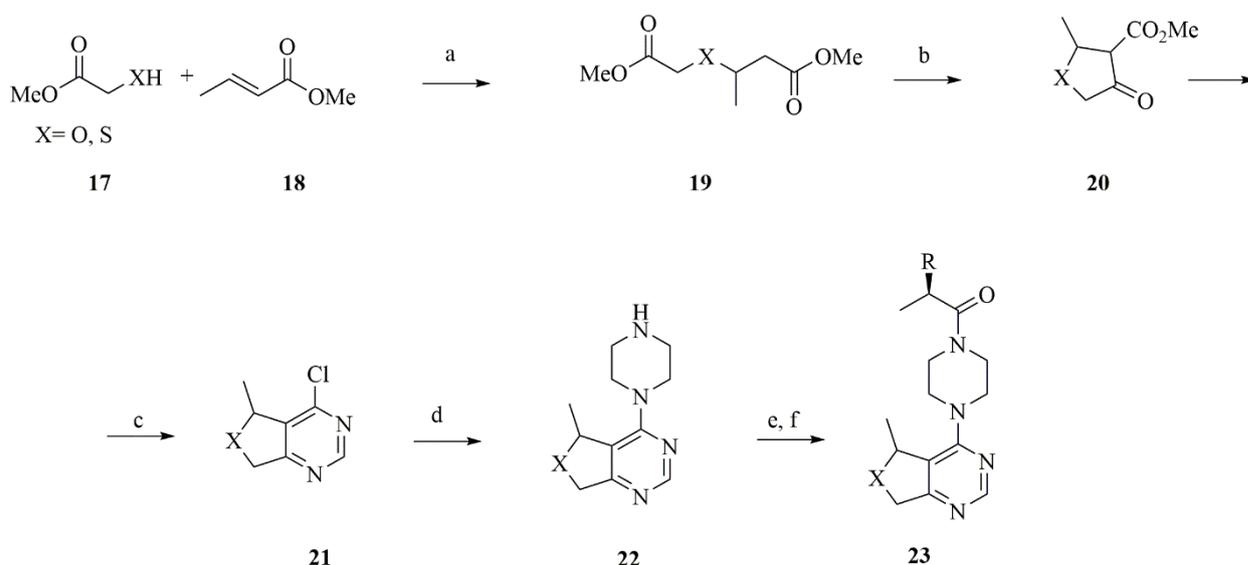
Реагенты и условия: (a) DIPEA, *i*-PrOH, 80 °C, 24 ч; (b) SO₃-Py, DMSO, 0-25 °C, 24 ч; (c) TMSCN, DMBNH₂, ZnCl₂, MeOH, 80 °C, 24 ч; (d) LiAlH₄, THF/DCM, 25 °C, 16 ч; (e) R¹CO₂H, EtOH, PS-карбодимид, DCM, 1M NaOH.

Схема 3 – Синтез пирролидинзамещенных пирролопиримидинов

Эти синтезы начинались с 4-хлор-6-метилпирроло[2,3-*d*]пиримидина (10). Наиболее активные новые соединения были получены путем замещения хлора, остатками 3-пирролидинола с последующим окислением Париха-Доеринга. Затем пирролидинон использовали в модифицированной реакции Штрекера, где к кетону добавляли диметоксибензиламин и TMS-CN. Далее следовало восстановление нитрильной группы литийалюминийгидридом с получением соединения 11. Затем первичный амин превращали в различные амиды с использованием гидроксibenзотриазола (HOBt) и карбодиимида в качестве активирующего агента, а диметоксибензильную защитную группу удаляли трифторуксусной кислотой (TFA) с получением конечных продуктов (12).

12 конечных соединений были оценены на селективность в отношении Akt по сравнению с РКА киназами, и одно соединение было выбрано для дальнейшего расширенного тестирования. Ингибитор Akt (12) подавлял фосфорилирование Akt и уменьшал рост опухоли РС3 на 25%, 51% и 75% при пероральном введении в течение 10 дней при 25, 75 и 100 мг/кг.

После этих сообщений о получении и скрининге пирролопиримидинов появились работы о получении дигидротиено- и дигидрофуранопиримидинов, которые были более селективными в качестве ингибиторов Akt, но также ингибировали и Р13К [5]. Схема синтеза, использованная здесь, начиналась с синтеза ядер дигидротиофена или дигидрофурана с последующим получением пиримидина (схема 4).



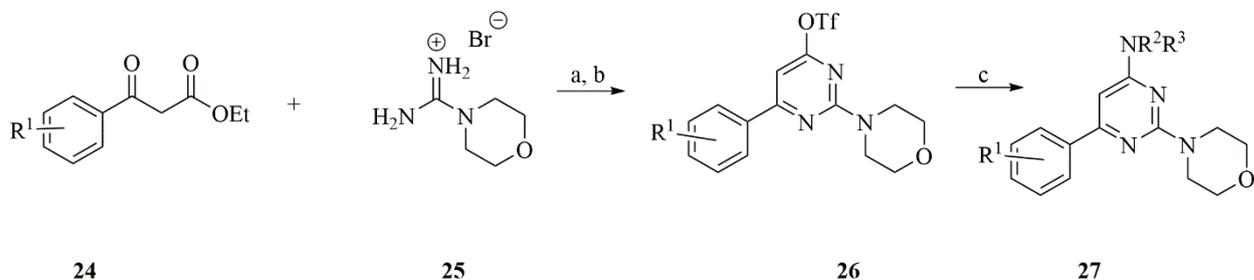
Реагенты и условия: (а) пиперидин (0.05 экв.), кипячение с обратным холодильником, 12 ч; (b) MeONa (1.2 экв.), PhCH₃, кипячение с обратным холодильником, 6 ч; (c) формамидин (1.1 экв.), EtONa (1.0 экв.), EtOH, кипячение с обратным холодильником, 12 ч; (d) POCl₃ (10 экв.), MeCN, кипячение с обратным холодильником, 2 ч; (e) пиперазин (1.2 экв.), *t*-BuOH, 90 °С, 12 ч; (f) HCl в диоксане, DCM, 4 ч.

Схема 4 – Синтез дигидротиено- и дигидрофуранопиримидинов

Целевые соединения синтезировали путем добавления 2-гидрокси или 2-меркаптометилацетата (**13**) к метилкротонату (**14**) с последующей конденсацией Дикмана с получением кетоэфира (**16**). Реакция кетоэфира с формамидином дает пиримидинол, который превращается в хлорид с помощью оксихлорида фосфора. Хлорид заменяли Вос-защищенным пиперазином. Затем NVoc удаляли и свободный амин (**18**) ацилировали различными аминокислотами для получения молекулы (**19**). Одно соединение (**19**) с подходящими параметрами PK/PD было выбрано для исследований *in vivo*. В культуре клеток LNCaP сообщалось о 50% ингибировании Akt при 137 нМ

Печчи и соавторы сообщили о синтезе ряда 2-морфолино-6-арилпиримидинов в твердой и растворенной фазах (схема 5) [6]. Синтез в растворе начинали с арилмалоновых эфиров (**20**), которые циклизовали с морфолино-гуанидином (**21**) с получением пиримидинового ядра. Гидроксильная группа на пиримидине была преобразована в трифлат и затем подвергнута катализируемой Pd перекрестному сочетанию C–N с

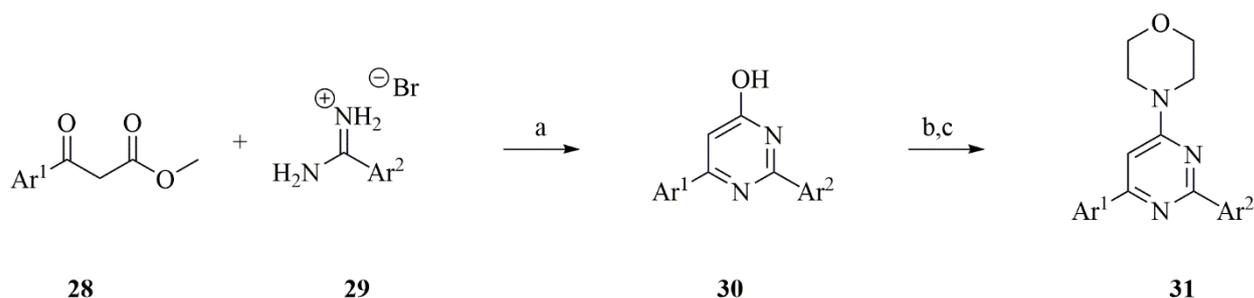
получением конечных продуктов (**23**). Оптимизированные соединения (**23**) были протестированы на клеточной линии A2780 (карцинома яичника) и продемонстрировали ингибирование Akt при 7 нМ и пролиферации при 0,37 мкМ.



Реагенты и условия: (a) Cs₂CO₃, DMF, 150 °C; (b) (CF₃SO₂)₂NPh, Et₃N, DMAP, DCM; (c) R²NHR³, Cs₂CO₃, BINAP, THF, 60 °C.

Схема 5 – Синтез морфолино-арилпиримидинов

Летом 2010 года McDonald и его коллеги сообщили о синтезе ряда тризамещенных пиримидинов по методу, очень похожему на тот, о котором сообщили Печчи и его коллеги (схема 6) [7].

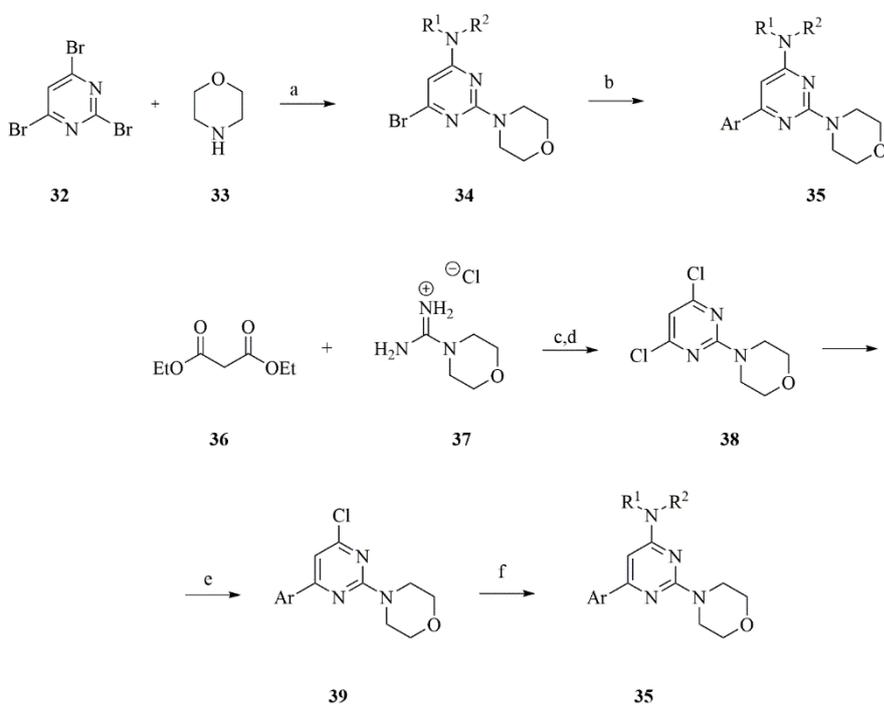


Реагенты и условия: (a) *n*-BuOH, 110 °C; (b) POCl₃, PhNEt₂, 110 °C; (c) морфолин, DIPEA, диоксан, 80 °C.

Схема 6 – Дополнительные синтезы морфолиноарилпиримидинов

6-Арилзамещенные пиримидины были получены путем конденсации арильных β -кетоефиров (24) с ариламидами (25) с образованием пиримидинов, в которых гидроксил был превращен в хлорид, а затем замещен морфолином для получения продуктов (27). В данной работе спиртовые и аминзамещенные пиримидины были получены, начиная с 2,4,6-трихлорпиримидина, который обрабатывали необходимым спиртом или амином, а далее морфолином. Монохлорпиримидиновые продукты этих двух стадий затем вступали в реакцию перекрестного сочетания с арилборными кислотами. Испытания на клеточной линии рака яичника IGROV-1 продемонстрировали ингибирование фосфорилирования S473 после 24 ч воздействия.

О дополнительных 4,6-дизамещенных-2-морфолинопиримидинах сообщили Бургер, Печчи и коллеги из Института биомедицинских исследований Novartis в начале 2011 года (схема 7) [8].

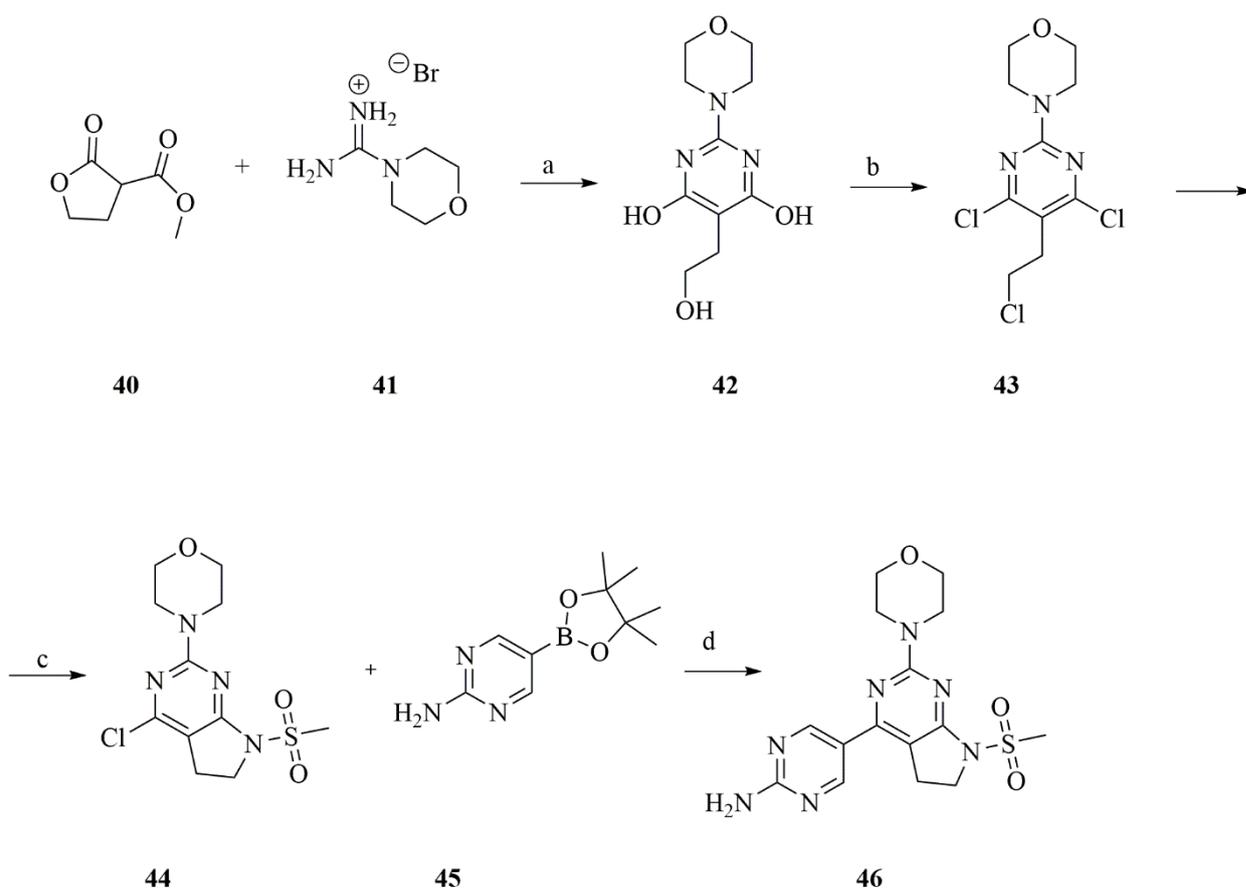


Реагенты и условия: (a) R^1NHR^2 , DIPEA, MeCN, 45 °C; (b) $ArB(OR)_2$, Pd(dppf)Cl₂, DME, 2M Na₂CO₃, 110 °C; (c) EtONa, CH₂(CO₂Et)₂, кипячение с обратным холодильником; (d) POCl₃, кипячение с обратным холодильником; (e) $ArB(OR)_2$, Pd(dppf)Cl₂; (f) R^1NHR^2 , Pd(OAc)₂, BINAP, Cs₂CO₃, THF, 110 °C.

Схема 7 – Синтез бициклических морфолино пиримидинов

Один из методов синтеза начинался с трибромпиримидина (28), к которому сначала добавляли амин, а затем морфолин. Кросс-сочетание Сузуки монобромпиримидина (29) с гетероароматическими боронатами затем дает конечные 4,6-дизамещенные-2-морфолино пиримидины (30). Альтернативно, гидробромид морфолина формамина (32) конденсировали с диэтилмалонатом (31), и полученный таким образом пиримидиол превращали в дихлорпиримидин (33) с использованием оксихлорида фосфора. Затем хлориды были последовательно заменены с помощью перекрестного сочетания Сузуки и образования связей C-N реакцией Бухвальда-Хартвига для получения продуктов (35).

О дополнительных морфолино-аминопиримидинил-пиримидинах также сообщили в начале 2011 г. Ohwada и коллеги (схема 8) [9].

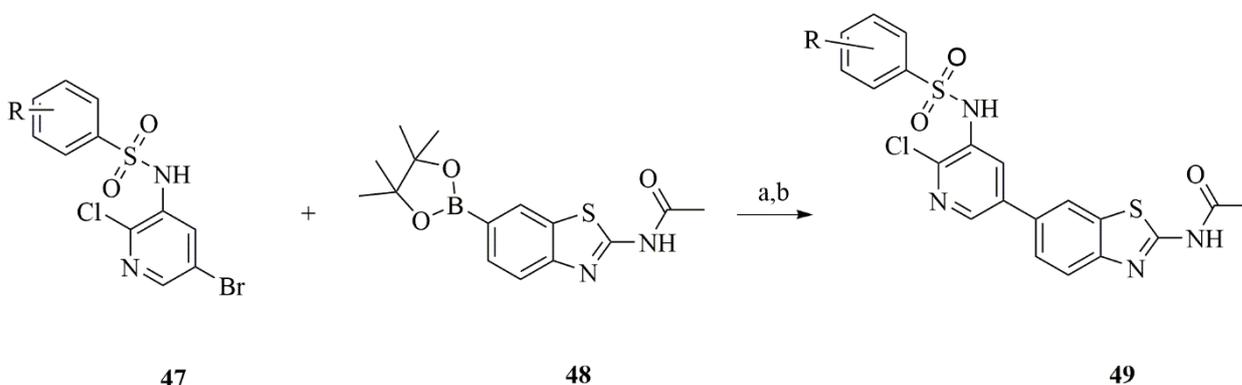


Реагенты и условия: (a) MeONa, MeOH, кипячение с обратным холодильником; (b) POCl₃, Et₃NHCl, PhCH₃, 90 °C; (c) MeSO₂NH₂, K₂CO₃, NMP, 100 °C; (d) PdCl₂(PPh₃)₂, K₃PO₄, DMF, 60 °C.

Схема 8 – Синтез бициклических морфолино пиримидинов

Морфолино-пиримидиновые структуры были также получены путем конденсации морфолиноамидина (**32**) с β -кетозэфиром, в данном случае с β -кетолактоном (**36**). За хлорированием пиримидинола следовало образование C-N- связи, катализируемой Pd с образованием соединения **38**. В тех случаях, когда синтез происходил из морфолино-дихлорпиримидина (**39**), а не из морфолино-моноклорпиримидина, образование связи C–N можно было бы сначала осуществить с помощью S_NAr реакции, а затем гетероароматическое соединение можно было добавить через перекрестное сочетание Сузуки, чтобы получить **40**. Оптимизированное соединение CH5132799 показало ингибирование ксенотрансплантатов рака молочной железы KPL-4 при 12,6 мг/кг [10].

В начале 2011 года был опубликован отчет о синтезе некоторых бензотиазолзамещенных пиримидинов, которые проявляли двойную ингибирующую активность против PI3K/mTOR (схема 9) [11].



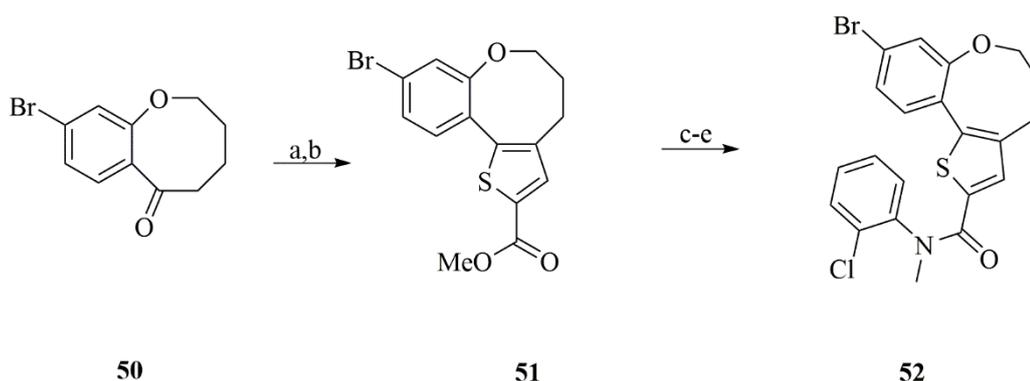
Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, H₂O, 1,4-диоксан, 100 °C; (b) ArSO₂Cl, DMAP, THF, Py.

Схема 9 – Синтез бензотиазолзамещенных пиримидинов и пиридинов

Начальным этапом синтеза данных соединений являлось перекрестное сочетание дигалогенпиримидинов или дигалогенпиридинов (**41**) с эфиром пинаколбороната или тетрафторборатом бензотиазола (**42**). Ядра пиримидина или пиридина были дополнительно модифицированы реакцией S_NAr .

Биарил пиридинбензотиазол (43) с оптимизированной фармакокинетикой, который ингибировал фосфорилирование S473Akt в клеточной линии U87-MG с $IC_{50} = 6,3$ нМ, был выбран для испытаний *in vivo*. Ингибирование пути PI3K/Akt путем внутривенной инъекции HGF наблюдали, начиная с 0,1 мг/кг с максимальным ингибированием при 1 мг/кг.

В последующей публикации [13] о фурано и тиенопиримидинах, которые показали хорошую селективность против PI3K α и β , использовалась та же схема синтеза, которая была описана в 2008 году для получения новых аналогов. Аминофураниловый эфир превращали в фурано морфолиномонохлорпиримидин, затем хлор заменяли путем реакции Сузуки. В дополнение к этим расширениям предыдущей работы в этой статье описан синтез некоторых ингибиторов тиенобензоксепина PI3K (схема 10).

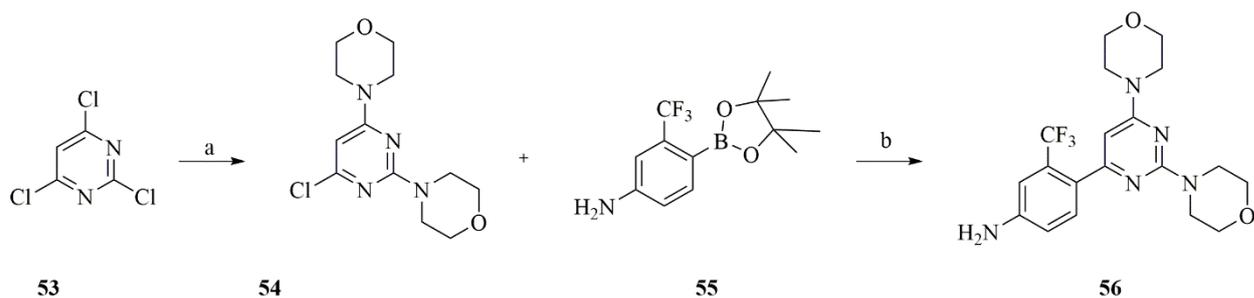


Реагенты и условия: (a) $POCl_3$, DMF; (b) K_2CO_3 , метиловый эфир тиогликолевой кислоты, DMF; (c) LiOH, H_2O , THF; (d) $SOCl_2$; (e) *N*-метил-2-хлоранилин, Et_3N , DMAP, DCM.

Схема 10 – Синтез тиенобензоксепинов

Для получения этих соединений кетобензоксепиновое ядро (48) конденсировали с β -хлорвинил альдегидом, образующийся при обработке продукт конденсации обрабатывали метилтиогликолатом с получением 49.

Следуя более ранним сообщениям об активности морфолино-пиридинил- или пиримидинил-пиримидинов, синтез очень активного бисморфолино-пиридинил-пиримидина (ВКМ-120) (53) был зарегистрирован в конце лета 2011 г (схема 11) [14].



Реагенты и условия: (а) морфолин, DIPEA, EtOH; (b) Pd(dppf)₂, DME, 2M Na₂CO₃, 95 °C, 15 ч.

Схема 11 – Синтез ВКМ-120

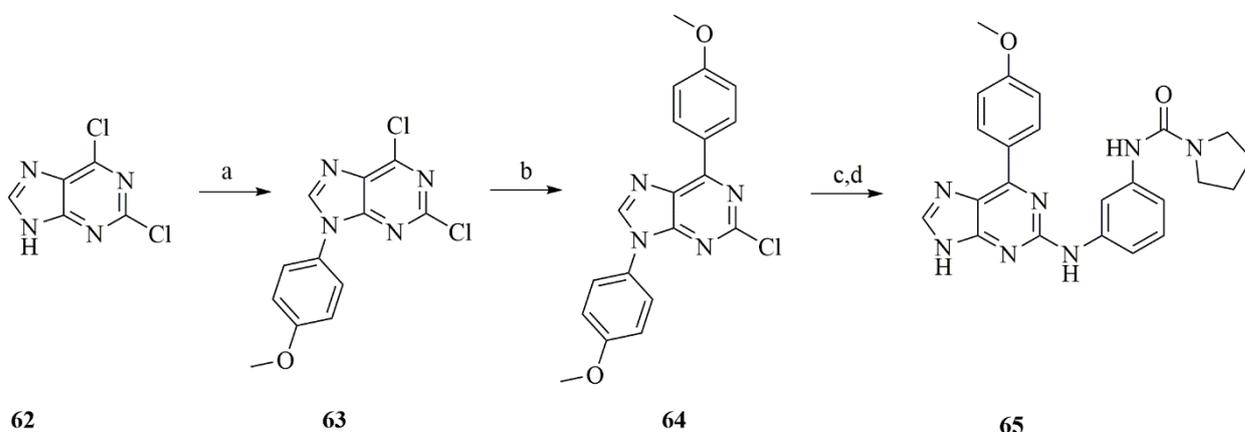
Синтез данного соединения включал обработку 2,4,6-трихлорпиримидина (**51**) избытком морфолина, для получения хлордиморфолино пиримидина (**52**), который был отделен от изомерного 2-хлор-4,6-диморфолино пиримидина и затем перекрестно в сочетании с пиридинилпинаколовым эфиром борной кислоты давал продукт (**53**).

Исследования киназы *in vitro* продемонстрировали ингибирование всех изоформ РІЗК класса I (α β δ γ при 52, 166, 116 и 262 нМ соответственно) с более чем 50-кратной специфичностью по отношению к mTOR и vps34. Эксперименты на ксенотрансплантатах Rat-1, которые эктопически экспрессируют *мур-РІЗКа*, показали ингибирование Акт, начинающееся через 1 час и продолжающееся в течение 16 ч после перорального приема 60 мг/кг ВКМ120.

Благоприятные профили фармакокинетики и фармакодинамики сделали ВКМ120 предпочтительным компонентом для экспериментов, в которых рассматривались последствия ингибирования РІЗК на мышинной модели рака. I фаза клинических испытаний показала, что ВКМ120 проявляет хорошую переносимость. Токсичность, ограничивающая дозу, была связана с гипергликемией, изменениями настроения и кожной сыпью. II фаза клинических испытаний в настоящее время продолжается [15].

Наиболее активное новое соединение GDC-0980 ингибирует PI3K в суточной дозе 7,5 мг/кг. Последующие эксперименты на клеточных культурах показали ингибирование фосфорилирования Akt и PRAS40 при 0,1–0,5 мкМ [21]. Эксперименты на моделях ксенотрансплантата продемонстрировали задержку или ингибирование роста опухоли при 5 мг/кг. Анализ фармакодинамики у ксенотрансплантатов РС3 с дефицитом PTEN показал ингибирование фосфорилирования Akt на 75% через 24 ч после введения 10 мг/кг, что вызвало регрессию опухоли. Регрессия опухоли была также продемонстрирована в моделях рака молочной железы MX-1 и MCF7-нео/HER2. В настоящее время GDC-0980 находится на II этапе клинических испытаний.

В конце 2011 г. Blanchard и соавторы сообщили о серии производных 2-анилино-4-арил-пурина в качестве ингибиторов PDK1, который находится ниже PI3K в клеточных сигнальных путях (схема 13) [22].



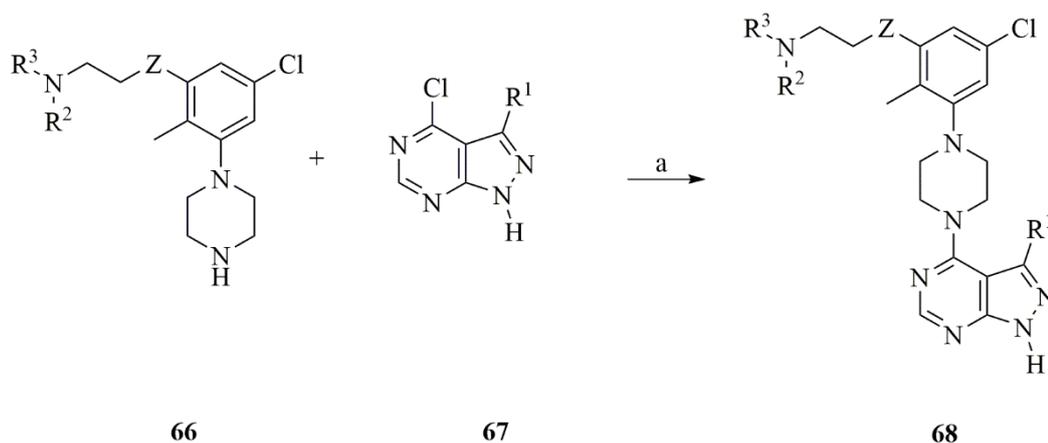
Реагенты и условия: (а) 1-хлорметил-4-метоксибензол, K_2CO_3 , DMSO, 80 °С; (b) 4-метоксифенилборная кислота, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, K_2CO_3 , диоксан/вода; (с) амид (3-аминофенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты, $Pd_2(dba)_3$, *t*-BuONa, диоксан.

Схема 13 – Синтез 2-анилино-4-арил пуринов

Получение этих соединений включало защиту аминогруппу в 2,4-дихлорпурине (56) с последующим сочетанием Сузуки в положении 4 (58) и реакцией Бухвальда-Хартвига по 2 положению. Затем с бензилированного

азота снимали защитную группу с использованием трифторуксусной кислоты (TFA) с получением **59**.

Bussenius и коллеги сообщили о серии пиразолопиримидинов в качестве ингибиторов этой киназы в конце 2011 года (схема 14) [23].

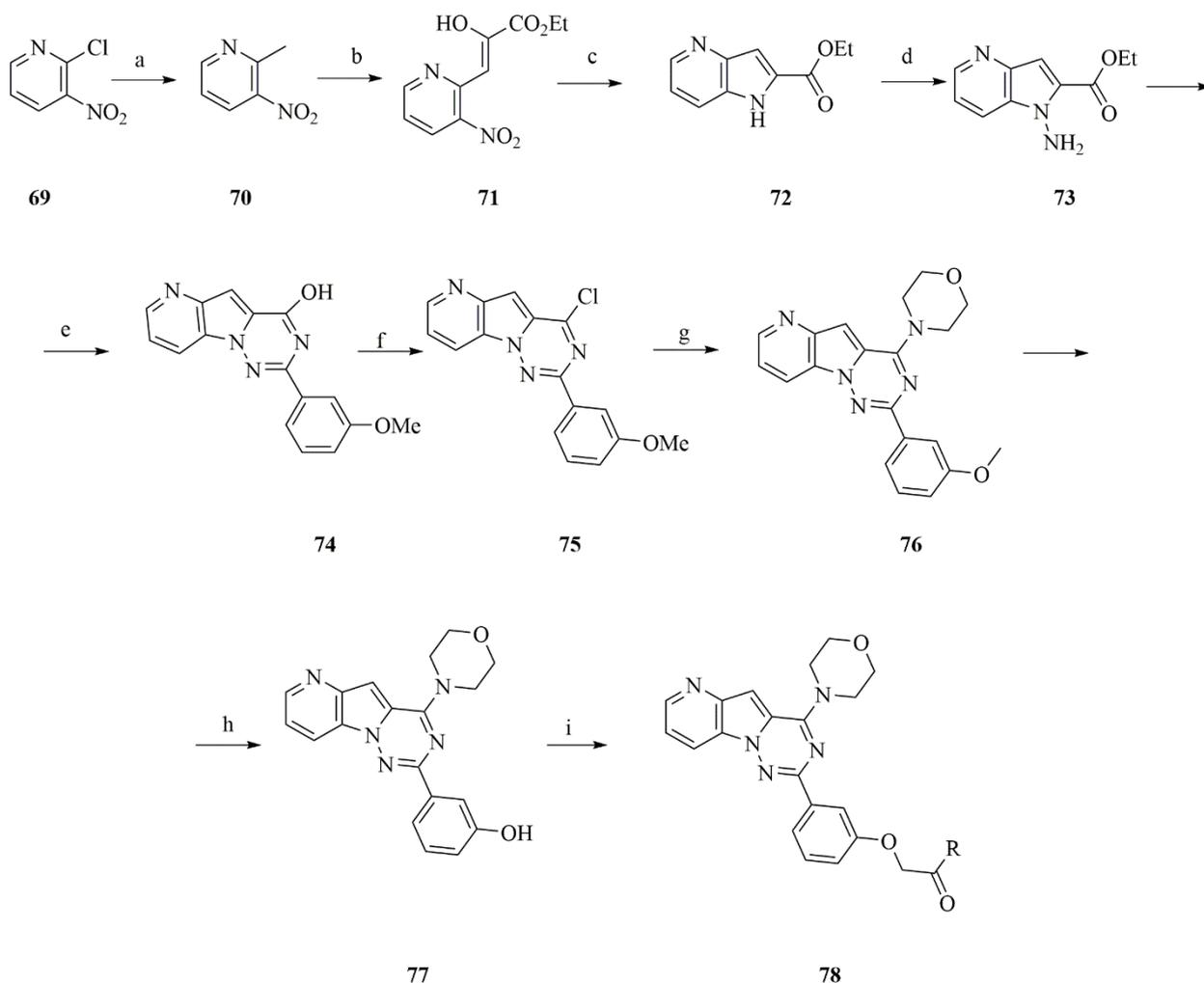


Реагенты и условия: (a) EtOH, DIPEA, 70 °C, 4-15 ч.

Схема 14 – Синтез пиразолопиримидинов

Целевые ингибиторы получали путем конденсации 3-замещенных 5-хлор-2-метилфенилпиперазинов (**60**) с 4-хлорпиразолопиримидинами (**61**). Эта та же самая общая синтетическая последовательность также использовалась для приготовления оптимизированного двойного ингибитора Akt/p70S6K, о котором сообщалось в начале 2012 года [24].

Менг и Янг и его коллеги сообщили о некоторых морфолино-пиридопирролотриазинах в конце 2011/начале 2012 года (схема 15) [25].



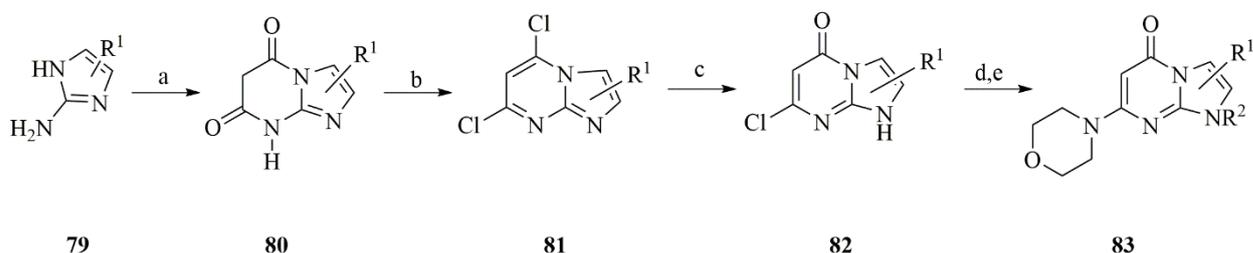
Реагенты и условия: (a) NaH, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, 90 °C, 7 ч, далее H_2SO_4 , 105 °C, 7 ч; (b) NaH, $(\text{EtCO}_2)_2$, EtOH, 80 °C, 7 ч; (c) TiCl_4 , $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, 80 °C, 8 ч; (d) NH_2Cl , *t*-BuOK, DMF, 25 °C, 4 ч; (e) этил 3-метоксибензимидаат гидрохлорид, EtOH, 80 °C, 8 ч; (f) POCl_3 , 110 °C, 3 ч; (g) морфолин, THF, 70 °C, 5 ч; (h) BBr_3 , DCM, 25 °C, 2 ч; (i) RCOOH , DCC, DCM, 25 °C, 8 ч.

Схема 15 – Синтез морфолино-пиридопирролотриазинов

Соединения получали путем первоначальной конденсации хлорнитропиридина (**63**) с натриевой солью диэтилмалоната. Этот продукт полностью декарбосилировали, а затем депротонировали и конденсировали с диэтилоксалатом с получением **64**. Восстановление нитрогруппы и внутримолекулярная конденсация дали азаиндол (**65**). Реакция индольного азота с хлорамином с последующей конденсацией с 3-метоксибензимидаатом дает основание соединения (**66**). Хлорирование пиримидинола и замена хлора морфолином с последующим расщеплением метиловым эфиром с трибромбором образует соединение (**67**). Затем фенол ацилировали для

получения нескольких новых соединений. Анализ фосфорилирования киназы Akt и p70S6 (нижестоящие субстраты PI3K и mTOR) показал, что новые соединения ингибировали mTOR с аналогичной эффективностью.

В продолжение предыдущих сообщений о способности пиридопиримидонов ингибировать PI3K, Lin и коллеги сообщили о серии имидазопиримидинонов, которые были селективны в отношении ингибирования PI3K β (схема 16) [26].



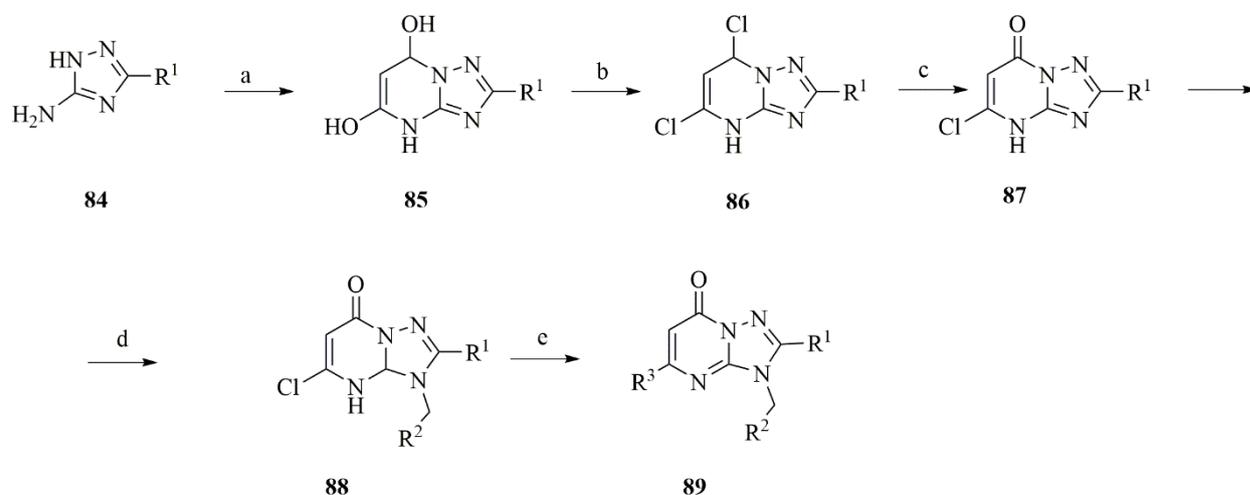
Реагенты и условия: (a) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$, EtONa, EtOH, кипячение с обратным холодильником 18 ч; (b) POCl_3 , 80 °C; (c) 1M NaOH, кипячение с обратным холодильником; (d) R^2Br , K_2CO_3 , DMF, 25 °C; (e) морфолин или тиоморфолин, EtOH или 1,4-диоксан, микроволновая печь, 150 °C, 0.8-1 ч.

Схема 16 – Синтез имидазопиримидинонов

Эти соединения были получены из 2-аминоимидазолов (**68**), которые были конденсированы с диэтилмалонатом с получением имидазопиримидиндионов (**69**), которые далее были превращены в дихлориды (**70**) с помощью оксихлорида фосфора. Дихлориды были гидролизованы обратно до монохлоримидазопиримидинонов (**71**), которые были *N*-алкилированы, и затем оставшийся хлорид был заменен морфолином с помощью простого микроволнового нагрева с получением **72**, подобно TGX-221 эти соединения преимущественно нацелены на PI3K β и δ . Эксперименты на клеточной линии MDA-MB468 показали ингибирование фосфорилирования Akt при 0,1 мкМ.

Синтез семейства триазолопиримидинонов (**73**) был описан в начале 2012 года, и синтетический путь, использованный для получения этих

соединений, был идентичен описанному выше, за исключением того, что он начинался с триазола, а не с имидазолом (схема 17) [27].

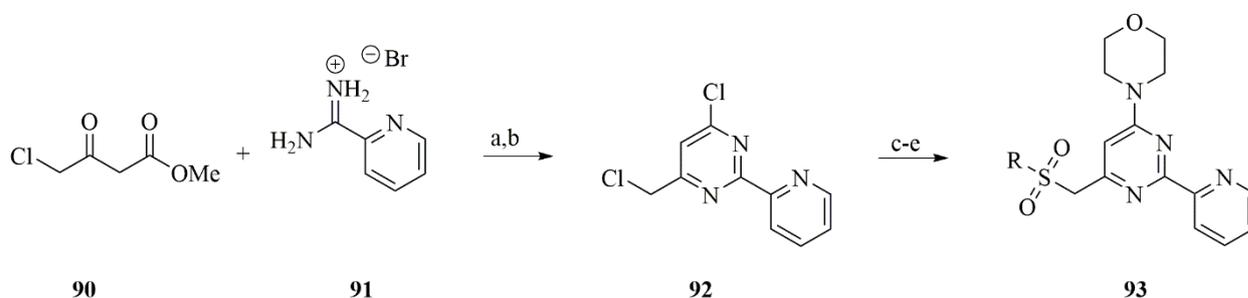


Реагенты и условия: (a) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$, EtONa, EtOH, кипячение с обратным холодильником, 18ч; (b) POCl_3 , 80 °C, 2 ч; (c) 1M NaOH, кипячение с обратным холодильником, 100 °C, 1ч; (d) R^2Br , K_2CO_3 , DMF, 120 °C, 10 мин; (e) морфолин, EtOH, микроволновая печь, 150 °C, 1 ч.

Схема 17 – Синтез производных триазолопиримидинов

Эти соединения продемонстрировали улучшенное ингибирование PI3K β , таким образом, соединение **73** ингибировало PI3K β при 0,3 нМ *in vitro* и ингибировало фосфорилирование Akt в MDA-MB-468 с $\text{IC}_{50} = 5$ нМ.

В апреле 2012 г. сульфонилморфолино-пиримидины (**77**) были зарегистрированы как ингибиторы селективной киназы mTOR (схема 18) [28].

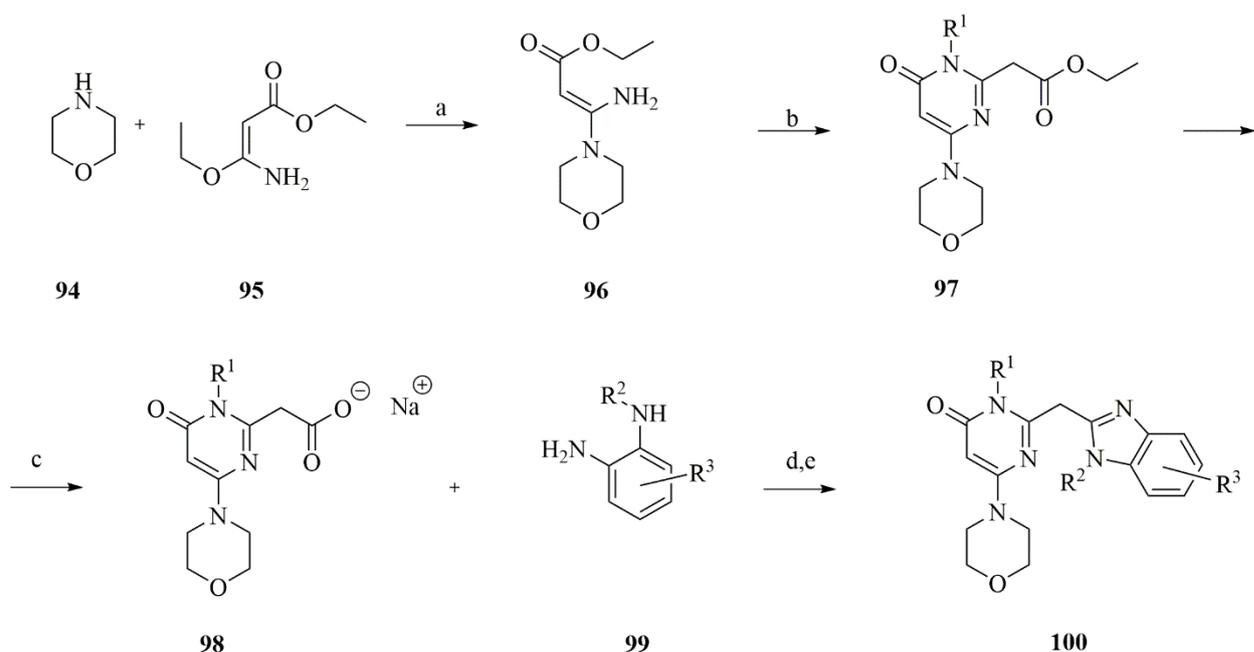


Реагенты и условия: (a) NaH, EtOH, кипячение с обратным холодильником, 1 ч; (b) POCl_3 , кипячение с обратным холодильником, 1 ч; (c) морфолин, DIPEA, THF, 25-70 °C, 4 ч; (d) RSH, EtONa, MeCN, 25 °C, 18 ч; (e) Оксон, EtOH, H_2O , 25 °C, 3–18 ч;

Схема 18 – Синтез сульфонилморфолино пиримидинов

Соединения были синтезированы путем первоначальной конденсации амидина или мочевины с хлор-β-кетоефиром (**74**). Полученные таким образом пиримидинолы хлорировали с помощью оксихлорида фосфора, а затем хлорид замещали морфолином. Сульфонильные группы добавляли путем замещения тиолата хлорида с последующим окислением полученного сульфида оксоном с получением **77**.

Производные морфолинопиримидина, являющиеся селективными ингибиторами Р13Кβ, также были описаны в апреле и октябре 2012 года. Они были синтезированы путем конденсации ароматических диаминов или аминокетонов с карбоксилатной солью морфолинопиримидина (**81**) (схема 19).



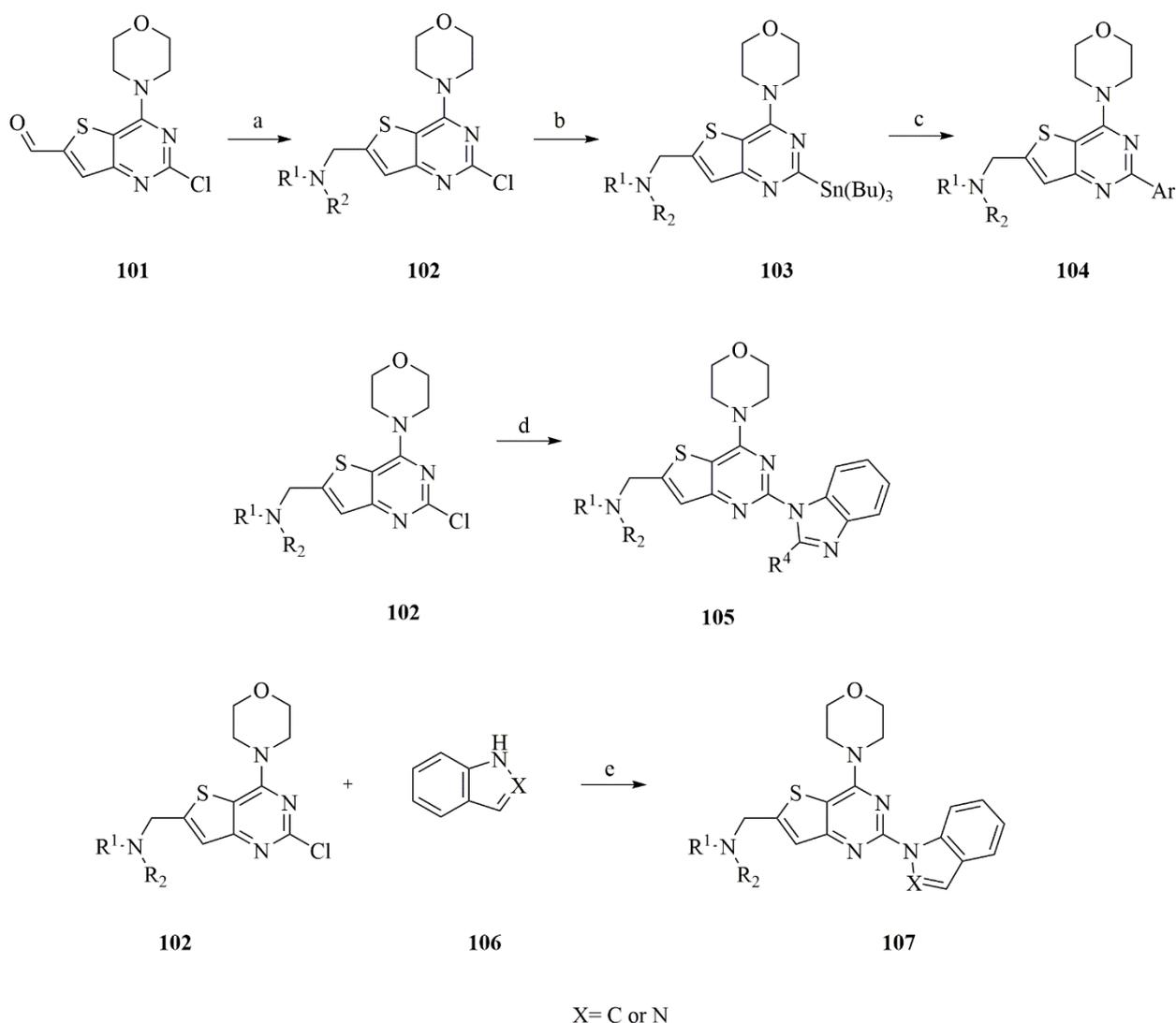
Реагенты и условия: (a) DIPEA, EtOH, кипячение с обратным холодильником, 24 ч; (b) MeI, Cs₂CO₃, диоксан, 40 °С, 16 ч; (c) NaOH, THF, 25 °С, 48 ч; (d) EDCI, пиридин, DMF, 25 °С, 16 ч; (e) AcOH, кипячение с обратным холодильником, 4 ч.

Схема 19 – Синтез морфолино-пиримидиновой соли

Морфолинопиримидин (**80**) получали реакцией избытка этил-3-амино-3-этоксиакрилата с морфолином [29, 30].

Продукт конденсации **80** при исследовании *in vivo*, показал селективное ингибирование PI3K β и ингибирование Akt в анализах на основе клеток с IC₅₀=76 нМ. Пероральное введение 300 мг/кг ингибировало Akt в ксенотрансплантатах РС3 более чем на 50% в течение 6 часов. При введении дважды в день это соединение ингибировало Akt в течение 24 часов и задерживало рост ксенотрансплантата РС3 без явной токсичности.

Тиенопиримидины, которые являются селективными по ингибированию PI3K δ , были зарегистрированы в середине 2012 года (схема 20) [31].

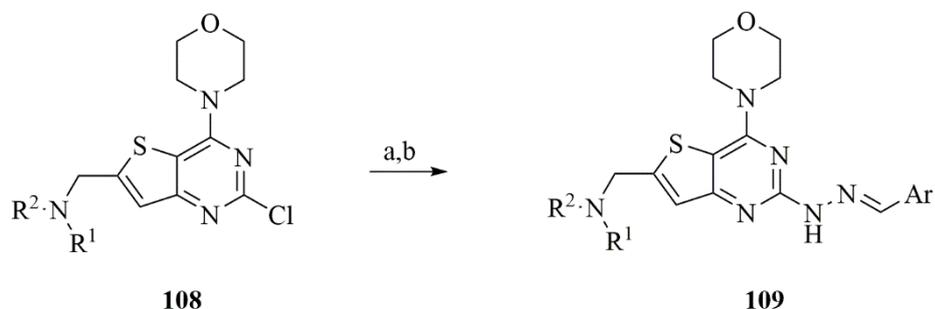


Реагенты и условия: (a) R¹NHR², DCE, Na(OAc)₃BH; (b) (Bu₃Sn)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, диоксан, микроволновая печь, 140-160 °C, 30 мин; (c) ArBr, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, THF, микроволновая печь, 140-160 °C, 20 мин; (d) бензимидазол, HCl, 1,4-диоксан, микроволновая печь, 140-160 °C, 40 мин; (e) NaNH, DMF, 0 °C, 30 мин, далее 150 °C, 1 ч.

Схема 20 – Синтез арилтиено-пиримидинов из хлортиено-пиримидинов

Их синтез начинался с морфолинзамещенного тиенохлорпиримидинил альдегида. Восстановительное аминирование альдегида с использованием триацетоксиборгидрида натрия дает аминоморфолинтиенопиримидинилхлориды (**83**). В некоторых случаях тиенопиримидинилхлорид (**83**) превращали в реагент Стилла и использовали в сочетании с арилбромидами. В некоторых случаях хлорид (**83**) был использован в перекрестных сочетаниях Сузуки с арилборными кислотами или эфирами.

Также в середине 2012 года Zhai, Gong и коллеги сообщили о серии новых 4-морфолинотиенопиримидинов, содержащих арилметиленгидразоны в положении 2 (схема 21) [32].

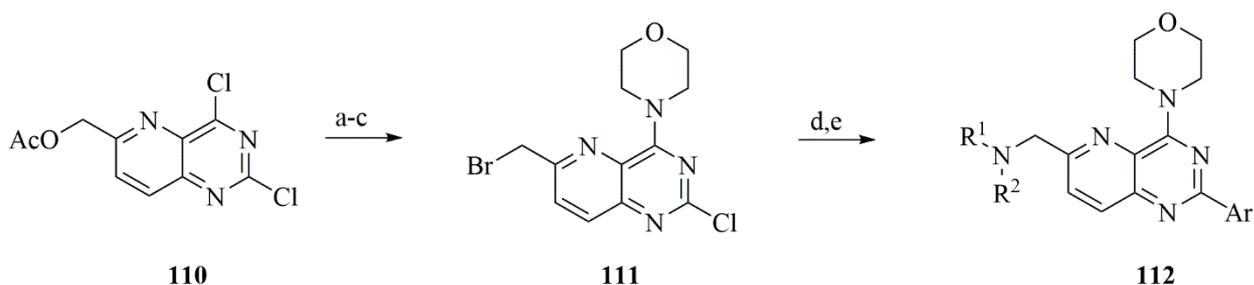


Реагенты и условия: (а) $N_2H_4 \cdot H_2O$, кипячение с обратным холодильником, 8-10 ч; (б) $ArCHO$, $EtOH$, кипячение с обратным холодильником, 4-8 ч.

Схема 21 – Синтез морфолино-тиено-пиримидинов, содержащих арилметиленгидразоны

Эти соединения получают из 2,4-дихлортиенопиримидина и морфолина. Конденсация гидразинов с альдегидами приводит к целевым гидразонам (**85**).

Значение индольного или бензимидазольного заместителя на морфолинопиримидиновом ядре для селективности РІЗКδ впервые было сообщено в июле 2012 года (схема 22) [33].

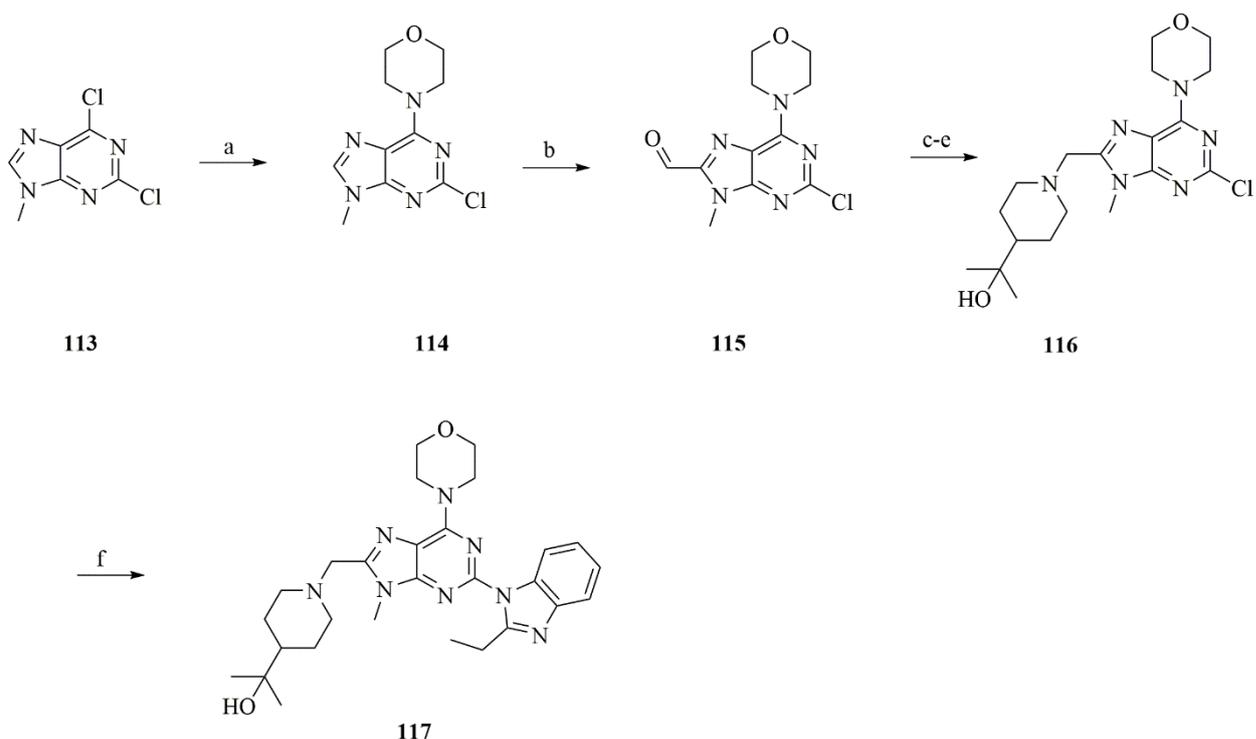


Реагенты и условия: (а) морфолин, EtOH, 2 ч; (b) LiOH, THF, 2 ч; (с) PPh₃, NBS, DCM, 0 °С, 30 мин; (d) R¹NHR², DIPEA, MeOH, THF, 25 °С, 2 ч; (е) ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, 1M Na₂CO₃, MeCN, микроволновая печь, 140 °С, 30 мин.

Схема 22 – Синтез индолзамещенных пиридопиримидинов

Используемой здесь структурой ядра был пиридопиримидин (**86**), который затем был замещен амином. К индолу или бензимидазолу добавляли борную кислоту или сложный эфир посредством реакции кросс-сочетания для получения **87**. Соединение (**87**) ингибировало фосфорилирование Akt при 40 нМ в клеточных анализах и продемонстрировал более чем 200-кратную селективность по отношению к PI3Kδ по сравнению с другими изоформами PI3K, которые были выбраны для тестирования *in vivo*. Поскольку PI3Kδ необходим для передачи сигналов антиген-рецептор в В-клетках, селективные ингибиторы могут быть терапевтически полезными для лечения аутоиммунных заболеваний. Тесты на грызунах показали более 80% пероральной биодоступности и период полувыведения из плазмы в течение 4 часов, что оправдывало дальнейшие тесты на животных моделях с конечной целью разработки новых лекарств от ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний.

Мюррей, Суини и их коллеги сообщили о получении 4-морфолинопуринов, содержащих бензимидазолы, в положении 2 (схема 23) [34].

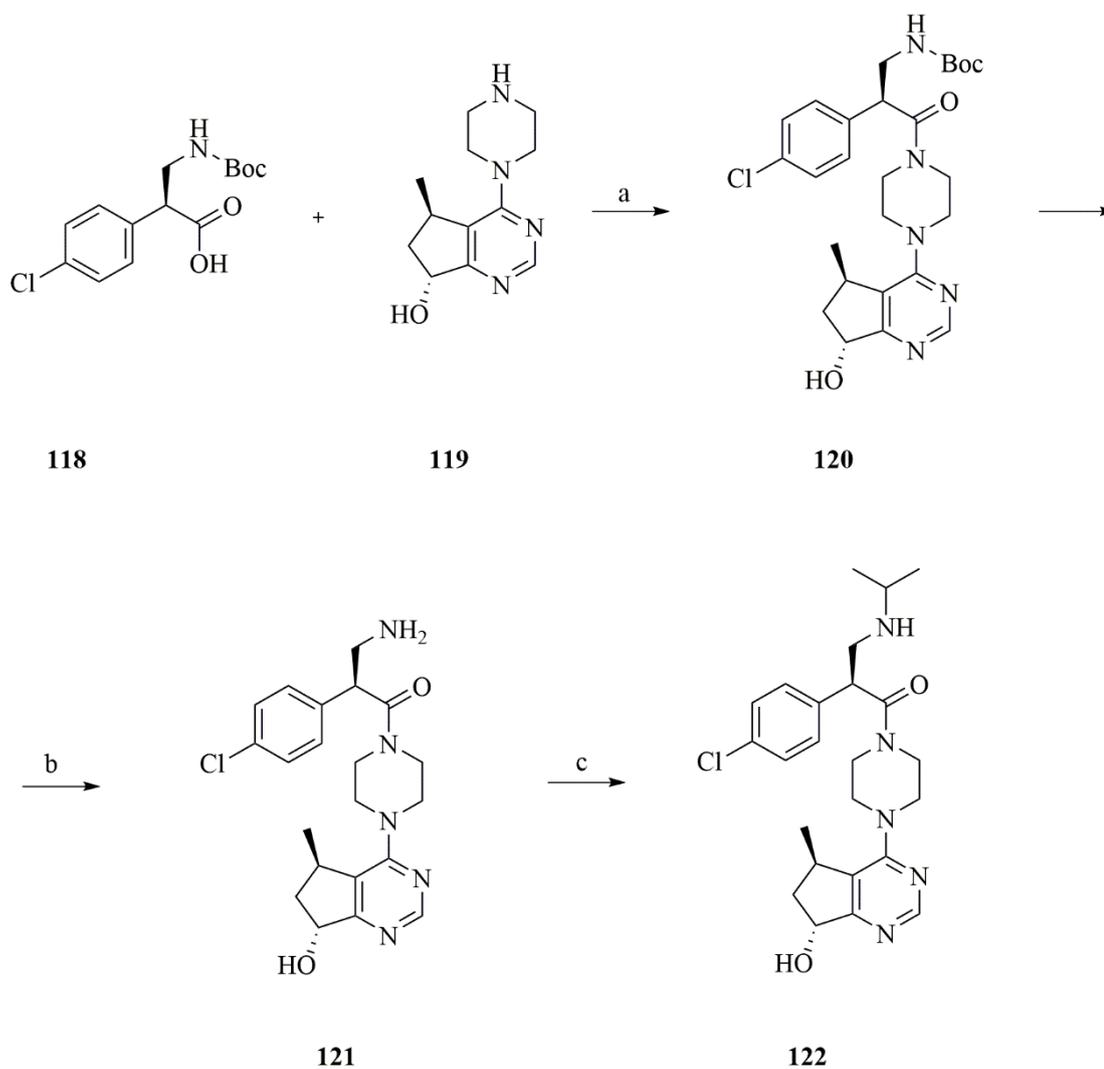


Реагенты и условия: (a) морфолин, DCM, 0-25 °С, 1-24 ч; (b) *n*-BuLi, THF, -78 °С, 1ч, DMF, -78 °С, 30 мин; (c) NaBH₄, MeOH, 0 °С, 1 ч; (d) PBr₃, DCM, 1 ч; (e) 2-(пиперидин-4-ил)пропанол-2, DIPEA, DCM, 1-2 ч; (f) 2-этилбензимидазол, Cs₂CO₃, Pd₂(dba)₃, 1,4-диоксан, 140 °С, микроволновая печь, 20-30 мин.

Схема 23 – Синтез 4-морфолинопуринов, содержащих бензимидазолы

Они отметили, что пиримидины, с не с серными, а азотными гетероциклами, обеспечивают гораздо лучшую селективность ингибирования Р1ЗК δ по сравнению с ингибированием Р1ЗК α . Различные азотные гетероциклы добавляли к формильной группе в положении 8 пуринового ядра, и соединение, несущее тетрагидропиранил-азетидин тестировали *in vivo*

В конце лета 2012 года Blake и коллеги сообщили о получении ряда пиперазинзамещенных циклопентапиримидинов, которые были селективными конкурентными АТФ ингибиторами Akt (схема 24) [35].

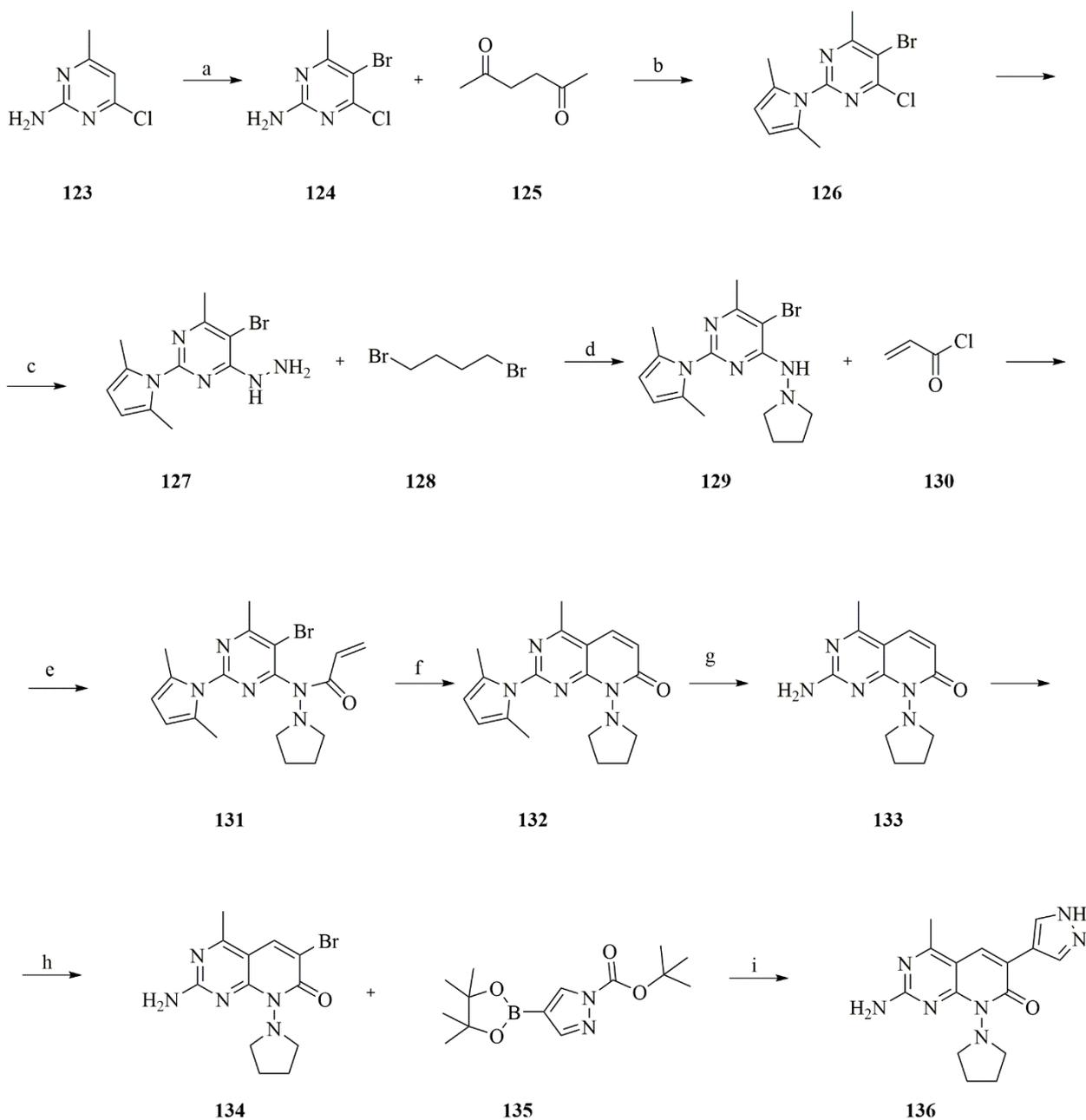


Реагенты и условия: (a) HBTU, DIPEA, DCM, 1 ч; (b) 4M HCl, DCM, 25 °C; (c) Me₂CO, Na(OAc)₃BH, DIPEA, DCEY, 25 °C 16 ч.

Схема 24 – Синтез пиперазинзамещенных циклопентапиримидинов

6-хлорциклопентапиримидины были получены сначала путем конденсации семикарбазида с α -карбоэтоксциклопентанонами с последующим превращением пиримидинола в пиримидинилхлорид (**93**). Пиримидинилхлорид подвергали взаимодействию с Boc-защищенным пиперазином с последующим снятием защитной группв Boc и конденсацией амина с различными замещенными фениланлииновыми аминокислотами с получением (**95**).

Пиридонилпиримидины, которые являлись двойными ингибиторами Р13К α и mTOR, были получены и представлены в августе 2012 г. (схема 25) [36].



Реагенты и условия: (a) Br₂, DCM, 25 °C; (b) *p*-TsOH, PhCH₃, кипячение с обратным холодильником 24 ч; (c) N₂H₄, DIPEA, DMAC, микроволновая печь 100 °C, 30 мин; (d) DIPEA, DMAC, 60 °C, 10 ч; (e) DIPEA, DCM, 25 °C; (f) Pd(PPh₃)₄, Ag₂CO₃, 70 °C, THF, 3 ч; (g) NH₂OH·HCl, EtOH, H₂O; (h) Br₂, TEA, CCl₄, DMF, 25 °C; (i) Pd(PPh₃)₂Cl₂, P(C(CH₃)₃)₃BF₄, CsF, DMAC, H₂O, микроволновая печь, 125 °C.

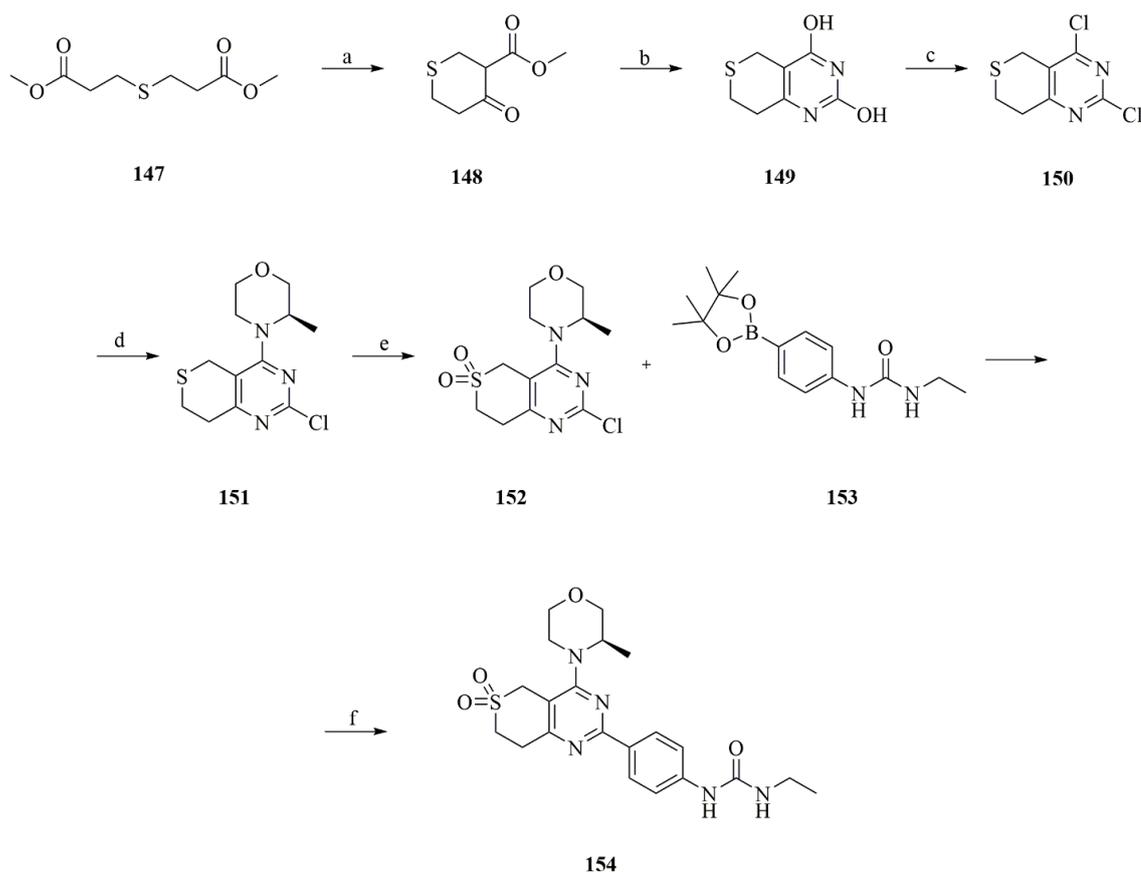
Схема 25 – Синтез пиридонилпиримидинов

Синтез оптимального нового соединения начинался с 1-амино-3-хлор-5-метилпиримидина (**96**). Это соединение бромировали, а затем свободный амин циклизовали в пиррол (**97**) с использованием 2,4-гександиона. Хлорид удаляли гидразином и свободный амин дважды алкилировали 1,4-дибромбутаном с получением **98**. Далее следовала внутримолекулярная реакция Хека с довольно низким выходом, но она давала желаемый пиридинос (99). Затем с пиррола удаляли защитную группу, пиридин бромировали и *N*-Вос-защищенный пиразол добавляли посредством перекрестного сочетания Сузуки с получением **101** [37, 38].

Тиенопиримидины были известными ингибиторами pan-PI3K, а пиримидиноны были более селективными в отношении PI3K β , поэтому исследователи из GSK объединили эти 2 наблюдения и сообщили о получении тиазолопиримидинонов, которые были селективными ингибиторами PI3K β (схема 26) [39].

конденсации с формамидом. Затем N-H депротонировали и алкилировали бензилгалогенидом. Пиримидином гидролизовали до аминоамидотиазола, который ацилировали пропионилхлоридом, а затем подвергали основному катализирующему замыканию кольца, чтобы получить конечный замещенный пиримидином (**103**). В способе, в котором использовали карбонитрил (**104**), амин сначала ацетилировали, затем алкилировали бензилгалогенидом. Полученный *N*-ацетилкарбонитрил (**105**) затем циклизуют до пиримидинона (**106**).

Также в августе 2012 года Liu и коллеги сообщили о синтезе циклических сульфонов, с пиримидиновым ядром, и эти соединения были высокоселективными в отношении киназы mTOR по сравнению с PI3Kα (схема 27) [40].

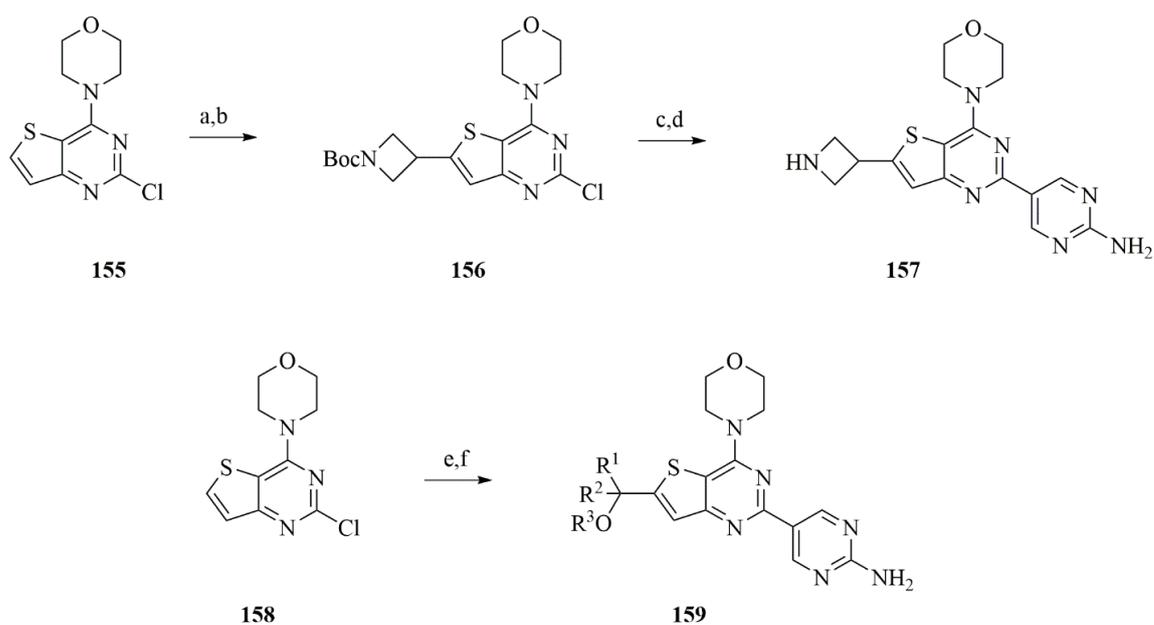


Реагенты и условия: (a) NaH, THF, 25 °С, затем кипячение с обратным холодильником; (b) мочевины, EtONa в EtOH, 25-70 °С; (c) POCl₃, PhNMe₂, 100 °С; (d) DMF, K₂CO₃; (e) Оксон, THF/H₂O; (f) сложный эфир фенилмочевины, Cs₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂, DME/H₂O, 100 °С.

Схема 27 – Синтез бициклических сульфонилпиримидинов

3,3-Тиобиспропаноат (**107**) использовали в конденсации Дикмана для синтеза тиопиранона (**108**), который был циклизован с мочевиной для получения бициклического пиримидина с низким выходом. Затем пиримидиндиол хлорировали с получением **109** и добавляли оптически активный 2-метилморфолин. Сульфид был окислен до сульфона (**110**) оксоном и фенолмочевиной, затем путем перекрестного сочетания Сузуки при добавлении пинаколобороната получали соединение **111** [41].

В сентябре 2012 года Neffron и коллеги опубликовали больше морфолино-тиено-пиримидинов. Данные тиенопиримидины были разработаны для селективности к P3Kα и способными проникать через гематоэнцефалический барьер (схема 28) [42].



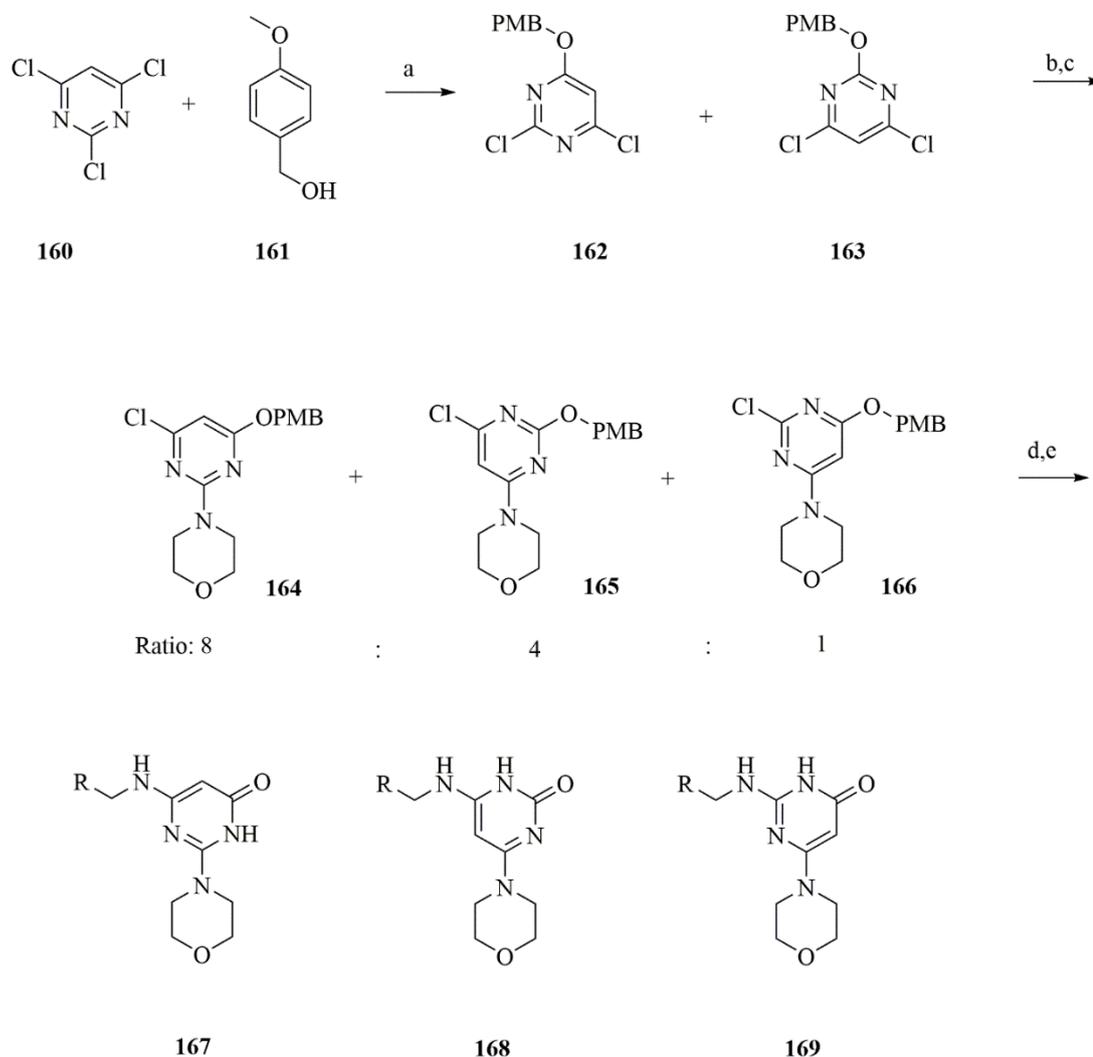
Реагенты и условия: (a) *n*-BuLi, THF, I₂; (b) *N*-Boc-4-йодазетидин, Zn, TMSCl, BrCH₂CH₂Br, DMA, Pd(dppf)Cl₂, CuI; (c) ArB(OR)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, 1M AcOK, MeCN, микроволновая печь, 150 °C, 15 мин; (d) TFA, DCM; (e) *n*-BuLi, THF, R¹R²CO; (f) NaH, R³I, DMF.

Схема 28 – Синтез морфолинтиенопиримидинов, предназначенных для преодоления гематоэнцефалического барьера

Почти все соединения в этом исследовании были получены из ранее описанного морфолинтиено пиримидинмонохлорида (**112**). Для получения наиболее активных соединений, содержащих азетидиновые или эфирные

заместители, из тиофенового кольца, тиофен сначала металлизировали с помощью бутиллития. Нейтрализация соли лития йодом и перекрестное сочетание с йодоазетидином способствовало получению пиримидинилхлорида (**113**), который впоследствии подвергали реакцию Сузуки с боратом пинакола соответствующего аминопиримидина с получением **114**.

В сентябре 2012 года Джорданетто и соавторы в AstraZeneca сообщили о серии морфолино-пиримидинов, которые являлись селективными ингибиторами P3Kβ (схема 29) [43].

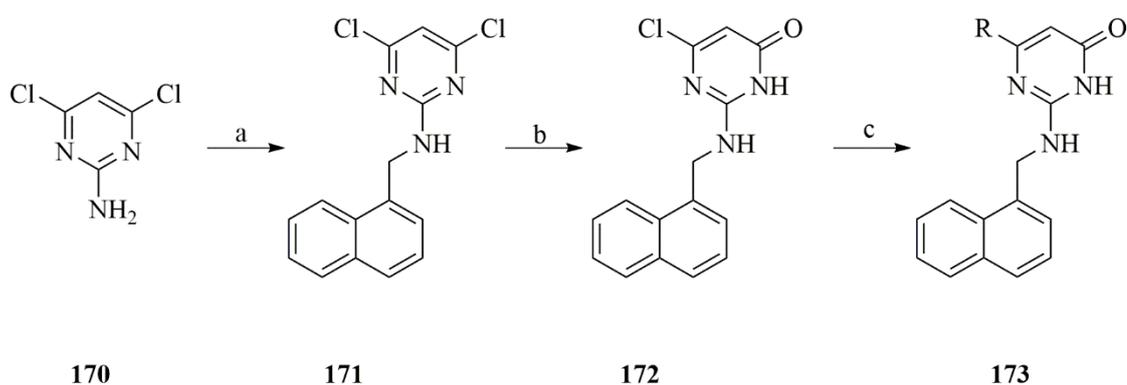


Реагенты и условия: (a) Cs_2CO_3 , MeCN, 25 °C, 16 ч; (b) морфолин, Cs_2CO_3 , MeCN, 25 °C, 16 ч; (c) разделение изомеров флэш-хроматографией (петролейный эфир:EtOAc 20:1); (d) RNH_2 , Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP, диоксан, микроволновая печь, 130 °C, в атмосфере азота, 30 мин; (e) TFA, DCM, PMB, 25 °C, 2 ч.

Схема 29 – Синтез морфолино пиримидинов

Они начали эту работу синтетической обработкой 2,4,6-трихлорпиримидина (**116**) с *p*-метокси бензилового спирта (**117**) для генерации 2 изомеров (**118- 119**). Затем обрабатывали эту смесь морфолином для замены 2-го хлорида и разделяли три монохлоризомера (**120- 122**).

После этой работы, в 2012 году, Джорданетто и соавторы опубликовали последующий отчет о синтетических путях к двум конкретным классам пиримидинонов, которые являются селективными ингибиторами Р13Кβ (схема 30) [44].

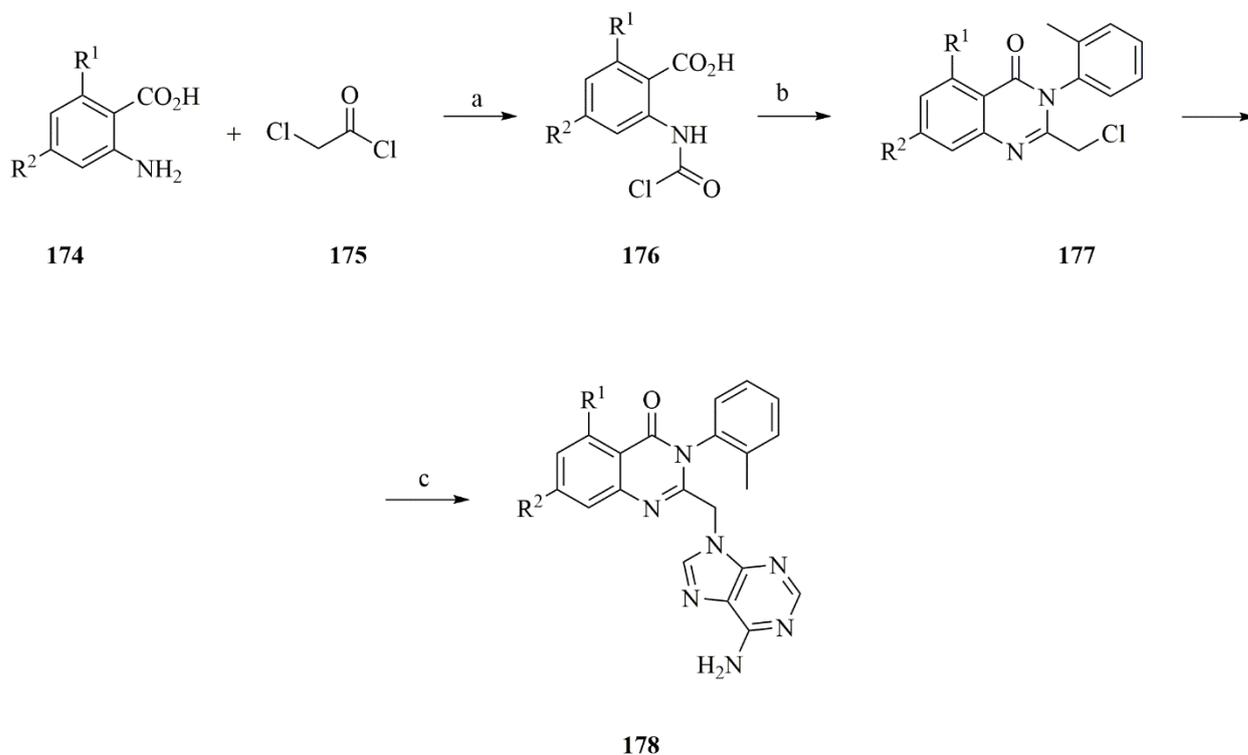


Реагенты и условия: (а) 1-(бромметил)нафталин, K_2CO_3 , MeCN, микроволновая печь, 150 °С, 20 мин; (b) NaOH, DMSO, микроволновая печь, 120 °С, 20 мин; (c) Для аминирования: DCM, микроволновая печь, 120 °С, 20 мин. Для арилирования: $ArB(OH)_2$, Na_2CO_3 , диоксан/вода (5:1), 80 °С, 6 ч.

Схема 30 – Синтез диаминозамещенных пиримидинонов

Одно семейство соединений получали, исходя из 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (**126**). Сначала амин алкилировали 1-(бромметил)нафталином, а затем дихлорид гидролизовали до монохлорпиримидинона (**128**) с использованием основания. Далее хлорид был заменен аминами в реакциях S_NAr или в некоторых случаях при перекрестном сочетании с арилборными кислотами с получением соединения (**129**).

Осенью 2012 года также был представлен синтез хиначолинонов, предназначенных для селективных ингибиторов PI3Kδ (схема 31) [45].

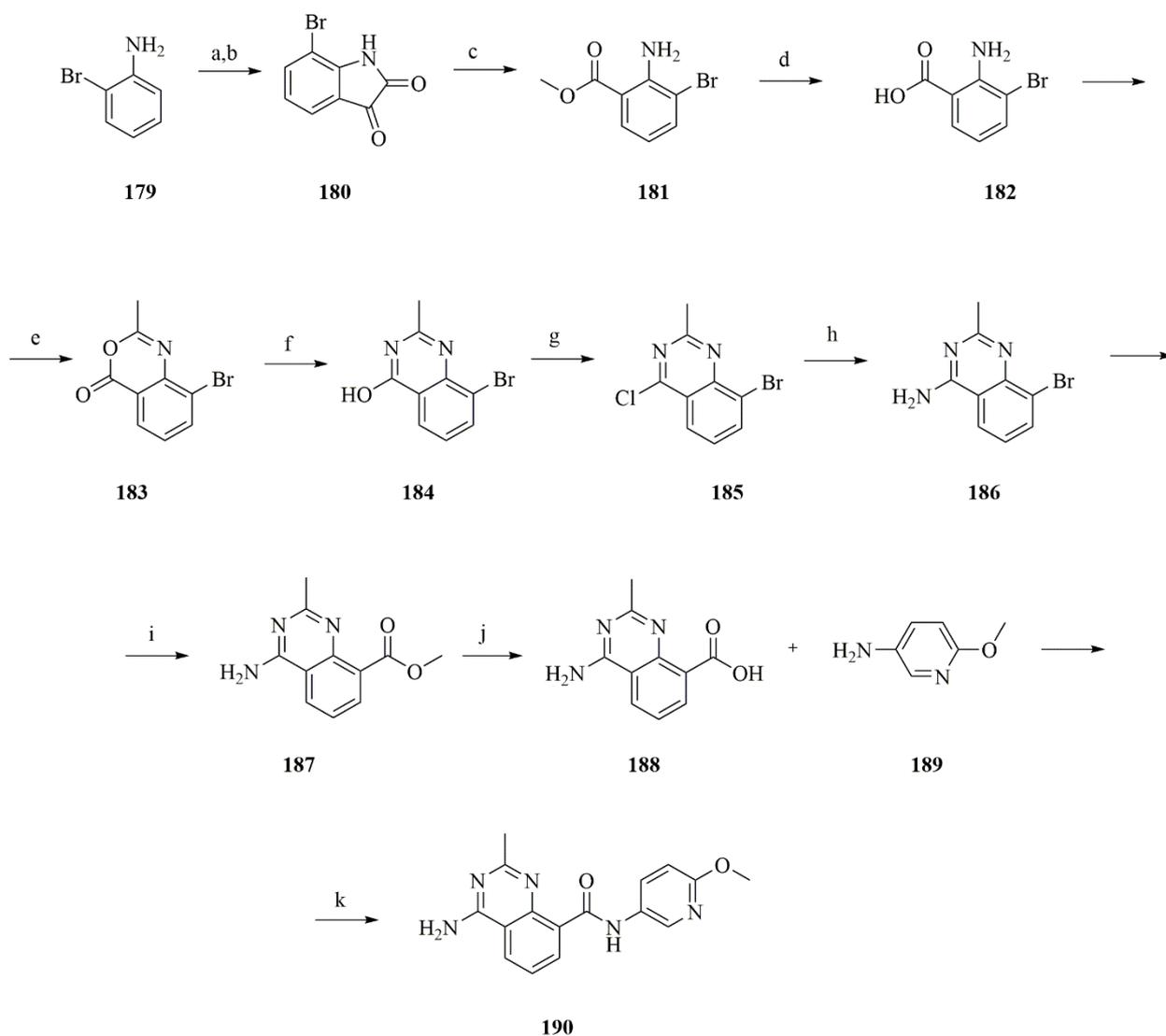


Реагенты и условия: (a) Et₃N, 0 °С; (b) PCl₃, *o*-толуидин, микроволновая печь, 150 °С, 6 мин; (c) аденин, K₂CO₃, 85 °С, 5 мин.

Схема 31 – Синтез хиначолинонов

Для получения этих соединений замещенную 2-аминобензойную кислоту (**132**) сначала конденсировали с 2-хлорацетилхлоридом, а затем хиначолиноновое ядро (**134**) образовывалось по реакции с анилином. Затем аденин использовали для замещения оставшегося первичного хлорида, в результате образовывались семейства пуриновых производных хиначолинона (**135**).

В 2010 году Лин и соавторы сообщили о серии хиначолинов, которые основаны на ядре птеридинона (который содержит пиазин) и используют внутримолекулярный каркас водородной связи для имитации птеридинонов (схема 32) [46].



Реагенты и условия: (a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, CCl_3CHO , кипячение с обратным холодильником; (b) H_2SO_4 ; (c) H_2O_2 , MeOH/MeONa , 25 °C; (d) THF , LiOH , 25 °C; (e) Ac_2O , 120 °C; (f) AcONH_4 , 140 °C; (g) POCl_3 , PhCH_3 , 80 °C; (h) NH_3 , THF ; (i) CO , Et_3N , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, MeOH ; (j) LiOH , THF ; (k) TPTU , DIPEA .

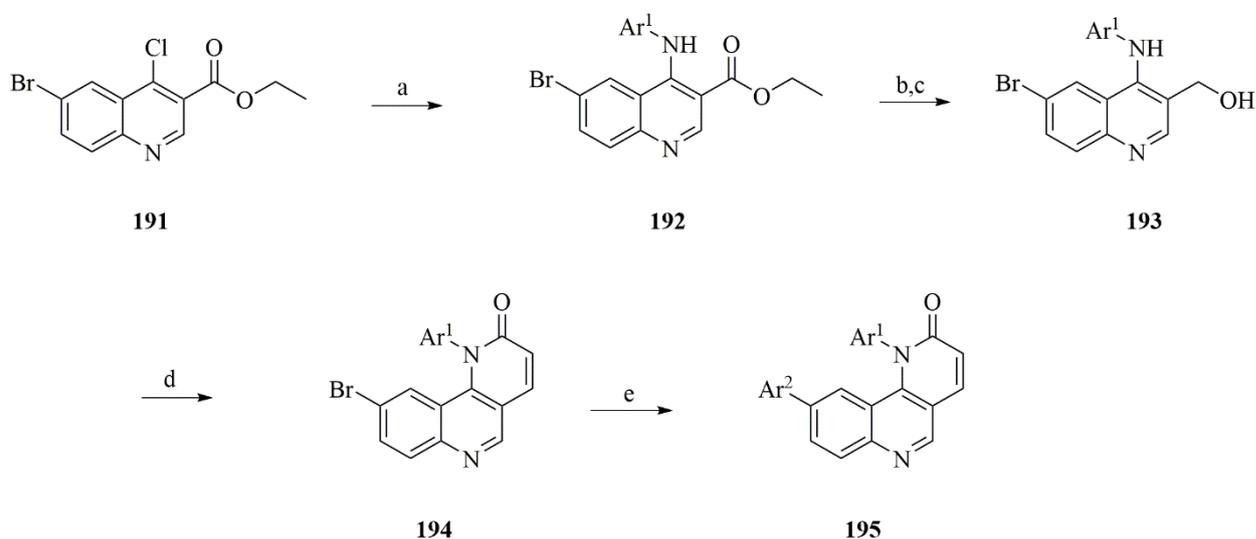
Схема 32 – Синтез производных птеридинона

2-броманилин (**136**) конденсировали с трихлорацетальдегидом и гидроксиламином с получением изонитрозоацетанилида, который подвергали внутримолекулярному ацилированию Фриделя-Крафтса. В результате окислительного декарбоксилирования кетоамида (**137**) был получен аминокетометилбензоат. Сложный эфир гидролизовали до **138** и обрабатывали уксусным ангидридом и ацетатом аммония с получением ядра хиначинолина (**139**). Далее гидроксильную группу превращали в хлорид с помощью оксихлорида фосфора. Карбонилирование бромидов приводит к сложному

эфиру (140), который гидролизуется и конденсируется с аминами с образованием конечных целевых амидов (141).

1.2 Пиридины, хинолины и индолы

Большинство соединений, о которых сообщалось с 2010 года, со структурой ядра пиридин/хинолин, были сконструированы таким образом, чтобы быть селективными для некоторой мишени, отличной от PI3K α в семействе киназ PI3K/mTOR. Соединение, содержащее ядро бисхинолина (Torin 1), было сообщено в 2010 году как селективный ингибитор mTOR [47]. Структура ядра Torin 1 была дополнительно усовершенствована, и в начале 2011 года был синтезирован Torin 2, основанный на ядре пиридинилхинолина примерно в 1000 раз более селективный в отношении mTOR по сравнению с PI3K α (схема 33) [48].

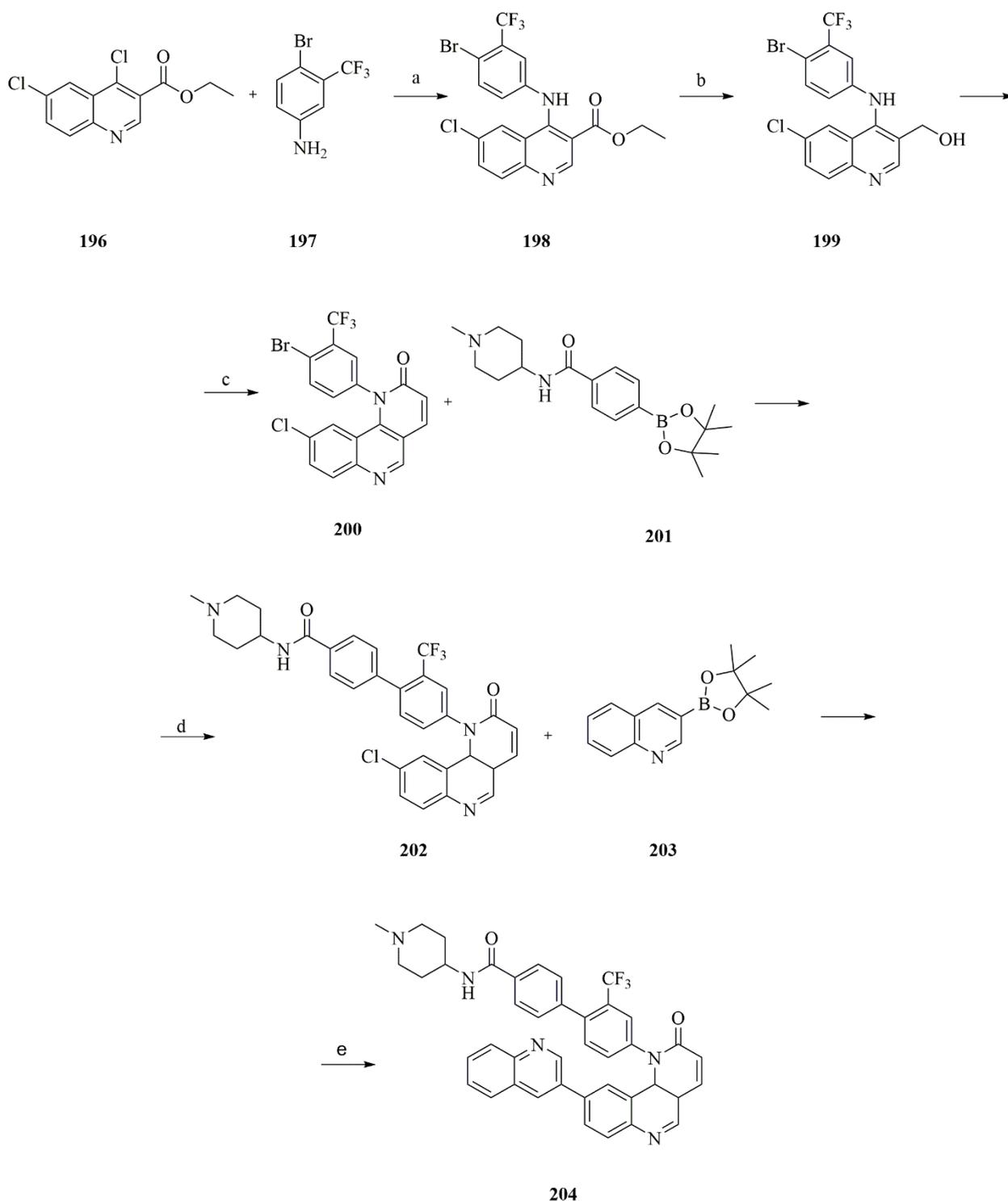


Реагенты и условия: (a) Ar¹NH₂, 1,4-диоксан, 90 °C, 4-12 ч; (b) NaBH₄, EtOH, 25 °C, 2-4 ч; (c) MnO₂, DCM, 25 °C, 2-6 ч; (d) (EtO)₃P(O)CH₂CO₂Et, K₂CO₃, EtOH, 100 °C, 12 ч; (e) Ar²B(OH)₂, PdCl₂(Ph₃P)₂, Na₂CO₃, 1,4-диоксан, 80 °C, 4-12 ч.

Схема 33 – Синтез торинов

Синтез всех соединений, представленных в этой работе, начинался с 6-бром-3-карбоэтокси-4-хлорхинолина (**142**). Хлорид был заменен с помощью реакции S_NAr с анилинами с получением **143** и затем этиловый эфир восстанавливали до спирта путем восстановления с помощью боргидрида натрия. Спирт окислялся до альдегида (**144**), а углеродная цепь удлинялась путем олефинирования Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Сложный эфир, полученный в результате этой реакции, подвергался внутримолекулярной циклизации с образованием пиридинона (**145**). Перекрестное сочетание Сузуки ароматического бромида дало конечные продукты (**146**).

Эта же группа исследователей также сообщила о дополнительных соединениях в начале 2011 года на основе исходного (Togin 1) бис-хинолинового ядра, но также содержащего биарил из пиридинона [49]. Целевые соединения были получены с помощью последовательных перекрестных сочетаний Сузуки с бромхлористым соединением (**147**) (схема 34)



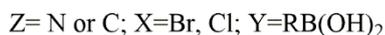
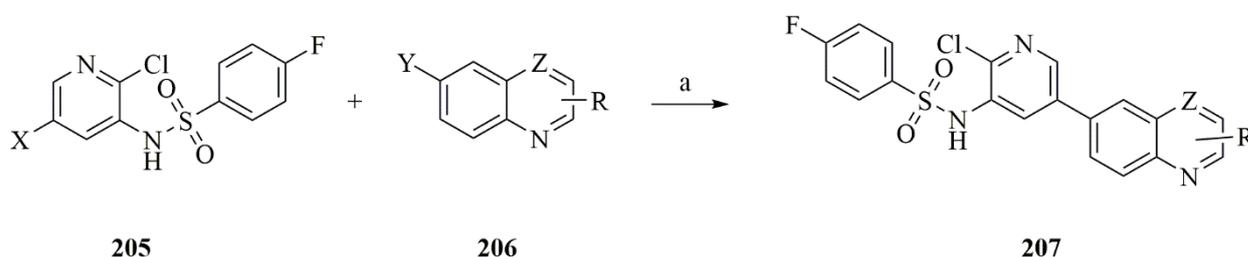
Реагенты и условия: (a) 1,4-диоксан, 85 °С, 4 ч; (b) NaBH₄, EtOH, 25 °С, 4 ч; (c) MnO₂, DCM, 25°С, 2 ч, затем (EtO)₃P(O)CH₂CO₂Et, K₂CO₃, EtOH, 100 °С, 12 ч; (d) Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃, 1,4-диоксан, 80 °С, 2 ч; (e) Pd(Ph₃P)₂, *t*-Bu-Xphos Na₂CO₃, 1,4-диоксан, 100 °С, 4 ч.

Схема 34 – Соединения на основе бис-хинолинового ядра

Бромид на трифтор-замещенном ароматическом кольце является наиболее реакционноспособным и сначала перекрестно связанным, а затем-

хлорид. Соединения, синтезированные из **147**, продемонстрировали улучшенную биодоступность *in vivo* по сравнению с Torin1 и сохранили высокую специфичность к mTor. Фармакодинамические исследования показали, что это соединение блокировало 80–90% фосфорилирования S6K (T389) и pAkt (S473) в тканях печени и легких даже через 6 ч при дозе 20 мг/кг.

Также в 2011 году Нисимура и его коллеги из Амгена опубликовали синтез некоторых биариллов, содержащих пиридин и бензотиазолы, которые были ингибиторами пан-PI3K/mTor (схема 35).



Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 1,4-диоксан, H₂O, 90-100 °C.

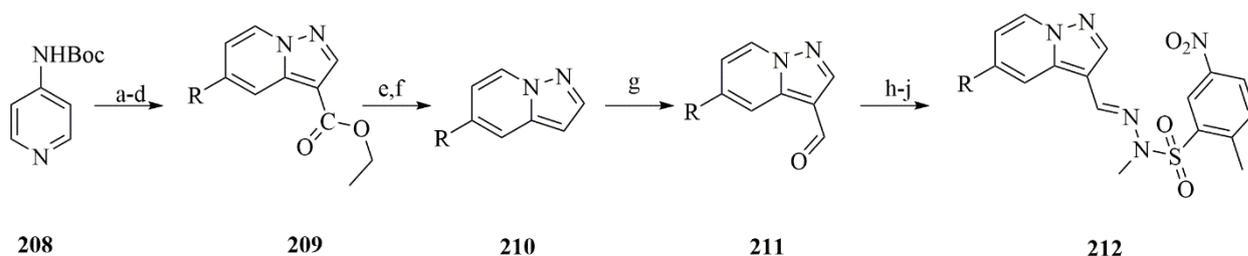
Схема 35 – Синтез пиридинилхинолонов и хиноксалинов

Они также в 2011 году сообщили о серии пиридил хиналинов и пиридил хиноксалинов, которые являются селективными ингибиторами PI3Kδ [50]. Все соединения, описанные здесь (**150**), были получены с помощью реакций перекрестного сочетания Сузуки пиридинилгалогенидов или боронатов (**148**) с хинолинильными или хиноксалинилгалогенидами или боронатами (**149**).

В середине апреля 2011 года вторая группа Amgen сообщила о другой серии пиридинил-биариллов с партнерами по связыванию с пиридинами, причем все они представляют собой 6,5-гетероциклические кольцевые системы, такие как бензимидазолы, бензоксазолы, бензоизотиазолы и триазолопиридины [51]. Опять же, все эти соединения были получены путем присоединения пиридинилгалогенидов или боронатов к соответствующему

6,5-гетероциклическому галогениду или боронату, аналогично пути **148** + **149** до **150**, показанному выше.

Осенью 2011 года Kendall и соавторы в университете Окленда сообщили о серии пиразолопиридинов, которые являлись селективными ингибиторами P13K α (схема 36) [52].

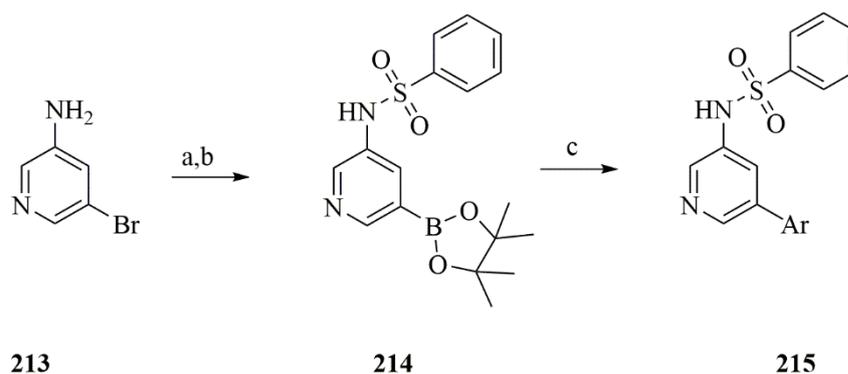


Реагенты и условия: (a) DNPH, DCM, HC \equiv CCO $_2$ Et, K $_2$ CO $_3$, DMF; (b) TFA, DCM; (c) NaNO $_2$, H $_2$ O, HBr, далее CuBr, HBr; (d) NaNO $_2$, HCl, H $_2$ SO $_4$, H $_2$ O далее KI, H $_2$ O; (e) 40% H $_2$ SO $_4$, кипячение с обратным холодильником; (f) NaNO $_2$, CuCl, H $_2$ O, HCl; (g) POCl $_3$, DMF; (h) RBU $_3$ Sn, Pd(PPh $_3$) $_4$, PhCH $_3$, кипячение с обратным холодильником; (i) TMS, Pd(Ph $_3$ P) $_2$ Cl $_2$, CuI, Et $_3$ N, DMF далее K $_2$ CO $_3$, MeOH; (j) MeHNHNH $_2$ ·H $_2$ SO $_4$, NaHCO $_3$, MeOH, далее 2-метил-5-нитробензосульфонилахлорид.

Схема 36 – Синтез пиразолопиридинов

Тестируемые соединения были получены путем первоначального *N*-аминирования пиридинового кольца с использованием гидросиламинов с заместителями-*O*, которые делают их хорошими реагентами для переноса аминогруппы. Эти *N*-аминированные пиридины далее использовали в реакциях циклоприсоединения с этилпропиолатом с получением **151**. Сложный эфир декарбоксилировали и затем заменяли альдегидом, используя реакцию Вильсмейера. Реакция альдегида (**152**) с гидразином дает гидразон, при реакции с ароматическим сульфонилахлоридом, образует соединение **153**.

В конце 2011 года Хонг и его коллеги сообщили о пиримидинил замещенных пиридинах, которые являлись селективными ингибиторами P13K β (схема 37) [53].

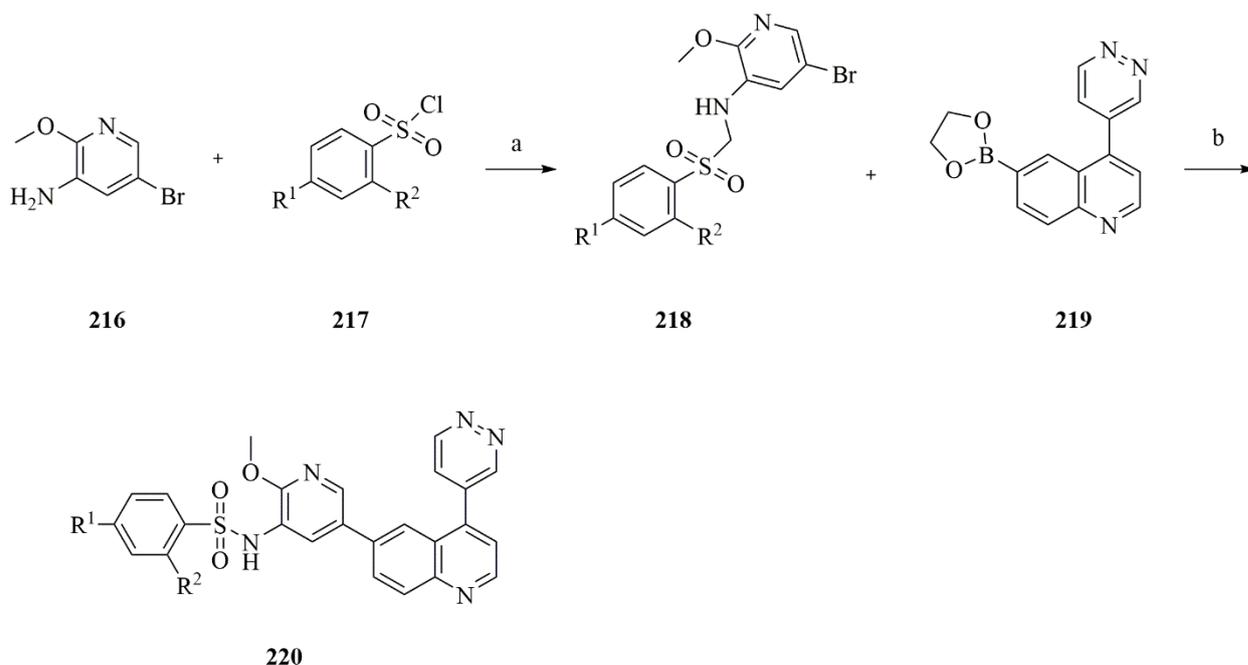


Реагенты и условия: (a) PhSO₂Cl, Py, DCM, 25 °C, (b) бис(пинаколато)диборан, Pd(dppf)Cl₂, AcO, 1,4-диоксан 100 °C; (c) ArBr, Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, 1,4-диоксан/вода (3:1), 100 °C.

Схема 37 – Синтез пиримидинилпиридинов

Все соединения в этом исследовании были получены из 3-амино-5-бромпиридина (**154**), который был *N*-сульфонилован и затем превращен в сложный эфир пинакол-борной кислоты (**155**). Пинакол боронат затем при перекрестном сочетании с различными ароматическими бромидами, большинство из которых были пиримидинилбромидами, давали соединение **156**.

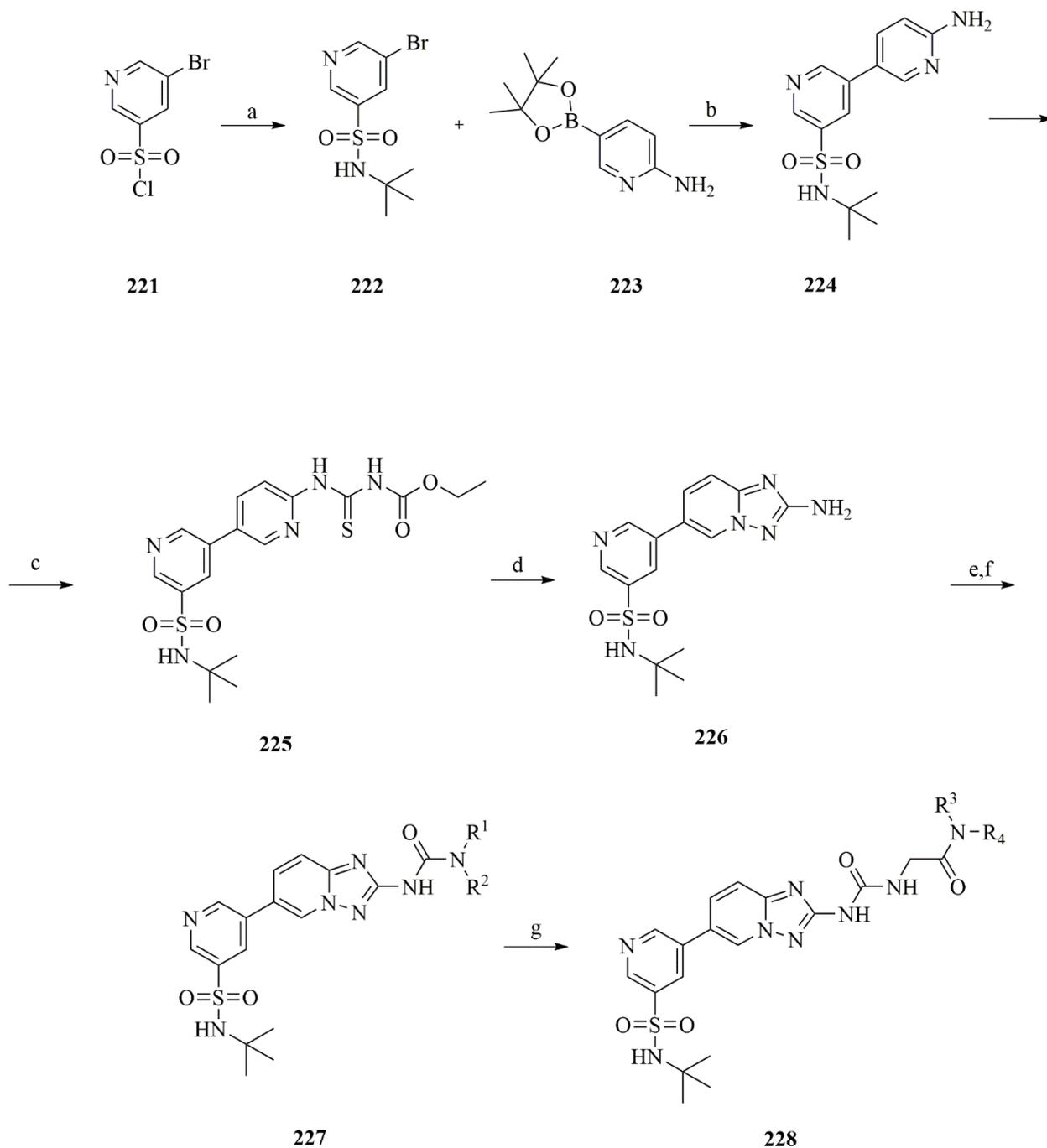
Аналогичным образом, в конце 2011 года были синтезированы версии GSK2126458, меченные ¹¹C и ¹⁸F (R¹= R²= F), и использовались для визуализации PI3K и mTOR при раке (схема 38) [54]. Синтез включал сульфонилование амина в аминопиридине (**157**) с последующим соединением Сузуки **159** с хинолинилборонатом с получением **160**.



Реагенты и условия: (a) Py; (b) PdCl₂(dppf)₂, 2M Na₂CO₃, кипячение с обратным холодильником.

Схема 38 – Синтез аналогов GSK2126458

В работе, опубликованной в апреле и мае 2012 года Эллард и сотрудники Cellzome раскрыли серию триазолопиридинов (**165**), которые являлись двойными ингибиторами PI3Kγ/δ (схема 39) [55-57].



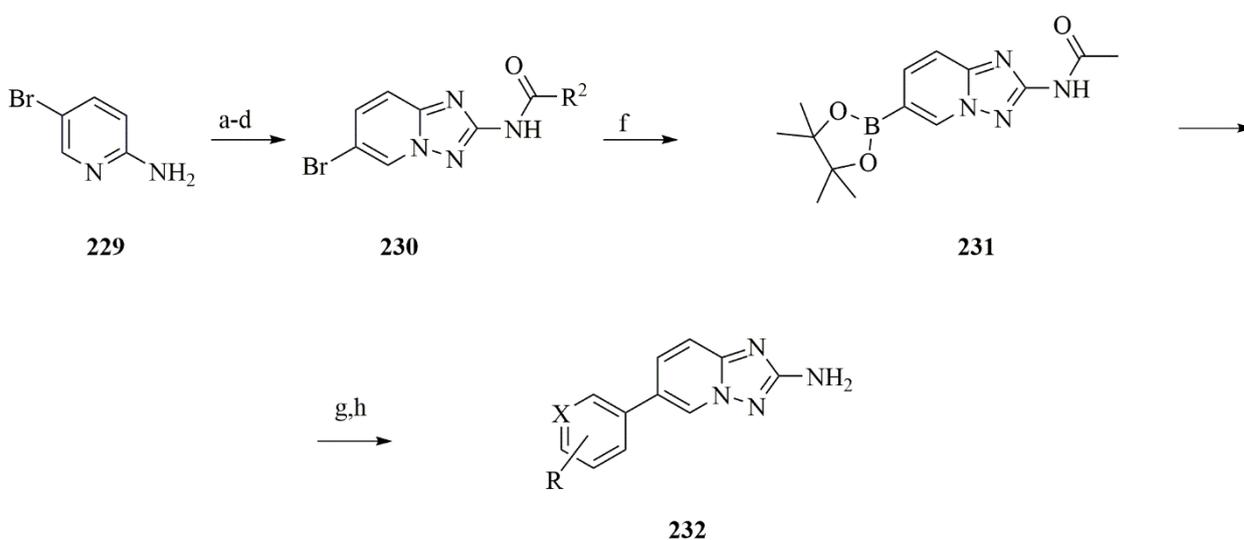
Реагенты и условия: (a) *t*-BuNH₂, Py, 0-40 °C, 1 (b) Pd(dppf)Cl₂·DCM, Na₂CO₃, DME/EtOH/H₂O (5:3:2), микроволновая печь, 120 °C, 1 ч; (c) этоксикарбонилизотиоцианат, DCM, 35 °C, 24 ч; (d) NH₂OH·HCl, DIPEA, MeOH/EtOH (1:1), 80 °C, 18 ч; (e) трифосген, THF/Py, 2 ч; (f) R¹NHR², DMF/Py (10:1), 65 °C, 18 ч; (g) R³NHR⁴, HATU, DIPEA, DMF, 65 °C, 18 ч.

Схема 39 – Синтез триазолопиридинов

Для получения этих соединений 5-бромпиридин-3-сульфонамиды (**161**) путем перекрестного сочетания реагировали с эфирами пинакола аминопиридина и борной кислоты. Полученные аминопиридины (**162**) затем

обрабатывали этоксикарбонил изотиоцианатом с получением тиомочевины (**163**). Реакция тиомочевины с гидросиламином способствовала получению аминотриазола (**164**). Эти усилия привели к идентификации CZC24832 (**164**), первого селективного ингибитора P3Kγ, который продемонстрировал значительные дозозависимые эффекты в мышинной модели артрита при пероральном введении при дозе 3 и 10 мг/кг за две недели. При дозе 0,5 мг в виде интратрахеальных ингаляционных соединений они показали значительное ингибирование (37% и 34%). Соединение CZC24758 (**164**) показал значительный дозозависимый эффект на модели клинического мышинного артрита (30% и 42% при пероральных дозах 3 и 10 мг/кг).

Летом 2012 года был зарегистрирован ряд триазолопиридинов, которые являются селективными ингибиторами P3Kγ (схема 40) [58].



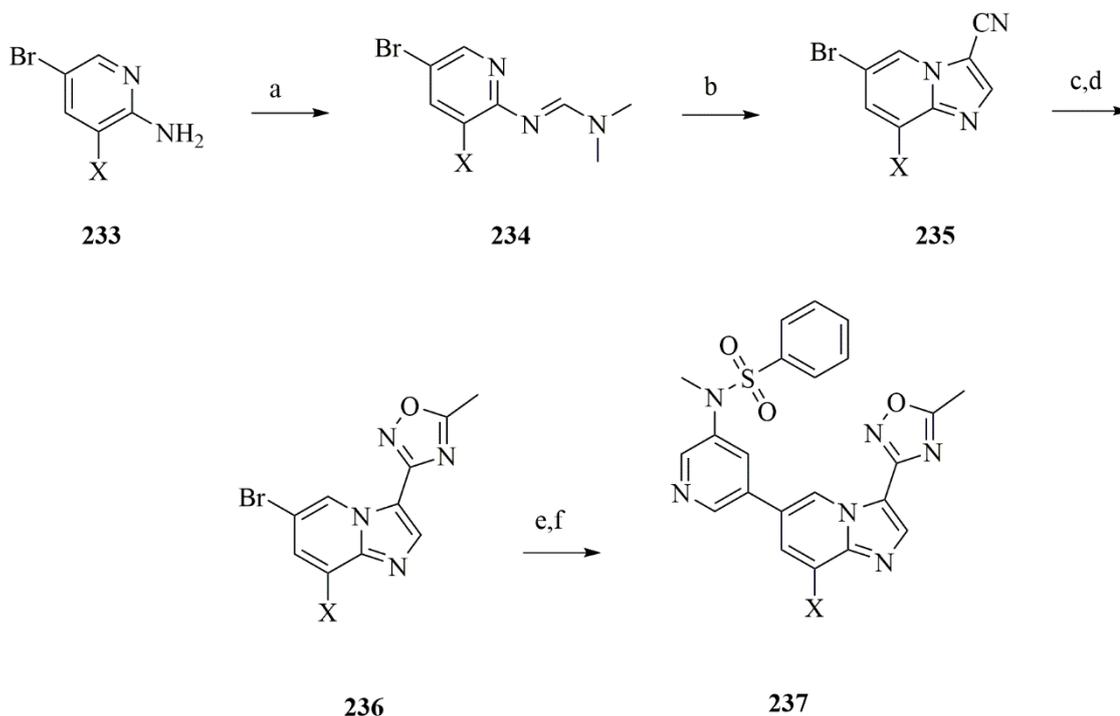
Реагенты и условия: (a) EtOC(O)NCS, DCM, 20 °C, 16 ч; (b) NH₂OH·HCl, DIPEA, EtOH, MeOH, 1 ч, 25 °C, затем кипячение с обратным холодильником, 2 ч; (c) AcCl, Et₃N, 20 °C, 16 ч; (d) NH₃, MeOH, 25 °C, 16 ч; (e) Pd(dppf)₂Cl₂·DCM, Na₂CO₃, DME, H₂O, EtOH, 120 °C микроволновая печь, 30 мин; (f) *bis*(пинаколато)диборан, толуол, Pd(dppf)₂Cl₂·DCM, AcOK, 100 °C, 16 ч; (g) Pd(dppf)₂Cl₂·DCM, Na₂CO₃, DME, H₂O, EtOH, микроволновая печь, 120 °C, 30 мин; (h) 4M HCl в диоксане, 25 °C, 18 ч.

Схема 40 – Синтез триазолопиридинов

Исходным соединением, использованным здесь, был 2-амино-5-бромпиридин (**166**). Данное соединение обрабатывали этоксикарбонил изотиоцианатом с получением промежуточной тиомочевины (**167**), которая

была циклизована в триазолопиридин (168) с использованием гидроксиламина. Затем свободную аминогруппу дважды ацетилировали и затем гидролизовали обратно в моноацетат (169). Далее бромид подвергали перекрестному сочетанию с арилборными кислотами или превращали в сложный эфир пинакол-борной кислоты и при реакции Сузуки получали желаемые продукты (170). Два соединения со структурой ядра (170) вводили перорально в дозе 10 мг/кг, и они продемонстрировали снижение клинических симптомов на 53% и 38% на мышинной модели индуцированного коллагеном артрита, однако степень ингибирования и селективность к изоформе P13K не оценивали *in vivo*.

В работе, которая была начата с исходного соединения, подобного (166), Чой, Хонг и их коллеги сообщили о получении производных имидазопиридина с повышенной селективностью в отношении P13K α по сравнению с Akt1 (схема 41) [59].

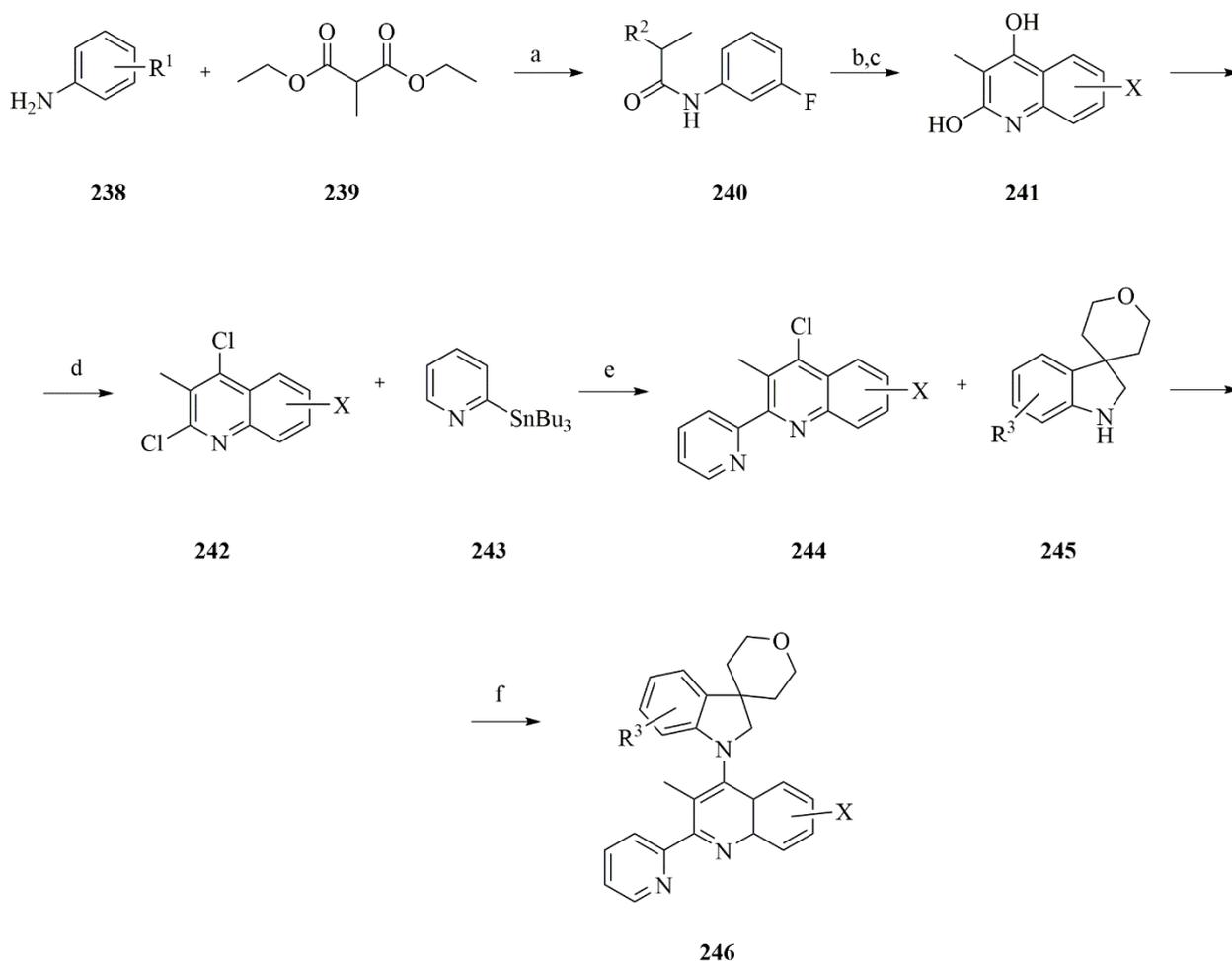


Реагенты и условия: (a) DMADMF, MeOH, 70 °C, 6 ч; (b) BrCH₂CN, *i*-PrOH, NaHCO₃, 100 °C, 6 ч; (c) NH₂OH·HCl, Et₃N, EtOH, 25 °C, 15 ч; (d) Ac₂O, 1,4-диоксан, 100 °C, 20 ч; (e) ArB(OH)₂, PdCl₂(dppf)·DCM, K₂CO₃, 1,4-диоксан/вода (3:1), 100 °C, 12 ч; (f) PhSO₂Cl, Py, DCM, 25 °C, 24 ч.

Схема 41 – Синтез имидазопиридинов

Для получения этих соединений исходные вещества 5-бромпиридин-2-амин (**171**) превращали в амидин (**172**), который алкилировали и циклизовали с бромацетонитрилом. Затем нитрил (**173**) был превращен в оксадиазол (**174**) при обработке гидроксилмином с последующим уксусным ангидридом.

Turiso вместе с коллегами сообщили о серии индолинилпиридил замещенных хинолонов, которые являлись двойными ингибиторами P3Kβ/δ (схема 42) [60].



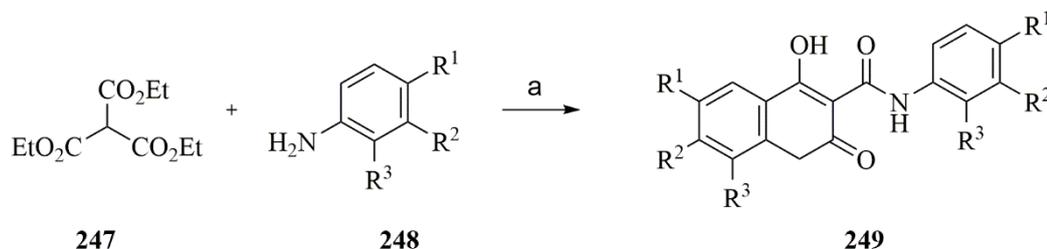
Реагенты и условия: (a) 130 °C; (b) NaOH; (c) PPA, 130 °C; (d) POCl₃, 100 °C; (e) Pd(PPh₃)₄; (f) CuI, K₂CO₃, L-пролин.

Схема 42 – Синтез индолинилпиридил замещенных хинолонов

Эти ингибиторы были получены из 2,4-дихлорхинолинов (**176**). Пиридилные заместители добавляли посредством сочетания Стилла в положении 2, а затем

присоединяли индолины в положении 4 посредством депротонирования гидридом натрия с последующей S_NAr реакцией.

В конце 2012 года Чжун и его коллеги из Университета штата Небраска подготовили ряд хинолон-карбоксамидов для использования в качестве ингибиторов PI3K α (схема 43) [61].

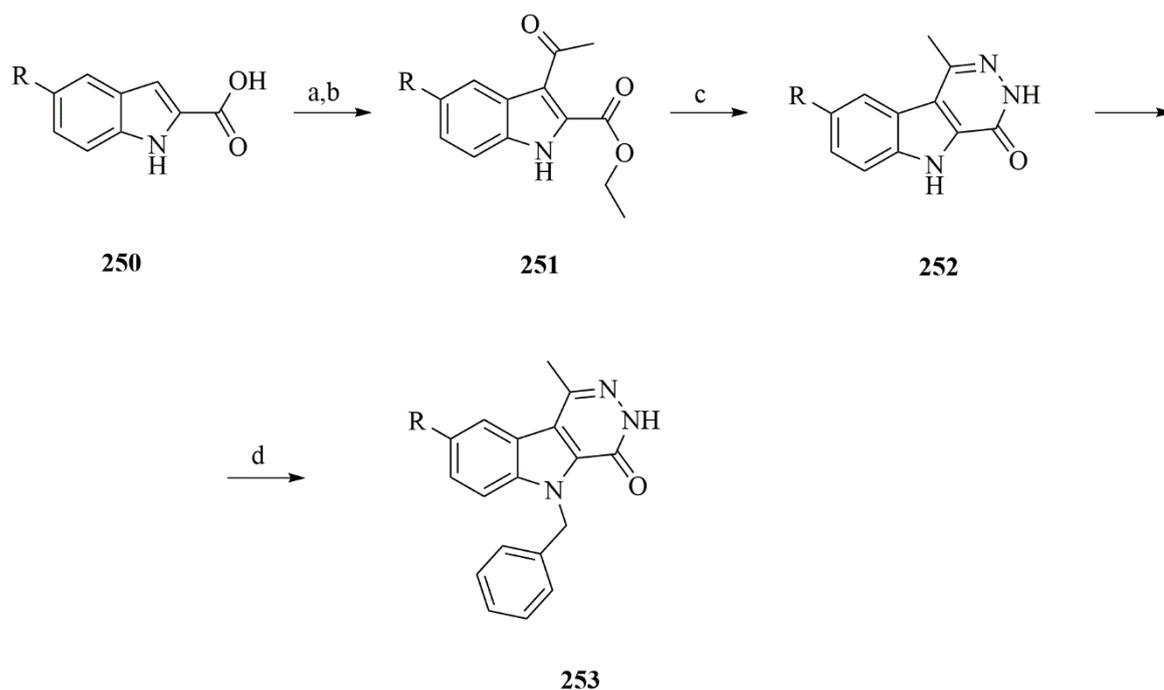


Реагенты и условия: (a) 170-195 °C, 6 ч.

Схема 43 – Синтез хинолон-карбоксамидов

Большинство описанных соединений (**182**) были получены с помощью многокомпонентной реакции сочетания двух эквивалентов анилина (**181**) с триэтилметан-трикарбоксилатом (**180**). Целью этой синтетической работы было создание ингибитора, селективного в отношении PI3K, с мутацией H1047R в киназном домене, которые встречались в 15–32% разных типах опухоли. Сравнение фосфорилирования Akt в клетках карциномы толстой кишки с мутантом PI3K и H1047R дикого типа выявило несколько соединений, которые более эффективно ингибировали мутант PI3K при концентрациях 10–150 мкМ.

Производные пиридазинов были описаны Loge и коллегами в качестве ингибиторов PI3K α в конце 2012 года (схема 44) [62].



Реагенты и условия: (а) SOCl_2 , EtOH, кипячение с обратным холодильником, 5 ч; (b) AlCl_3 , AcCl, DCM, кипячение с обратным холодильником, 4 ч; (с) N_2H_4 , EtOH, кипячение с обратным холодильником, 5 ч; (d) NaNH , DMF, 30 мин, далее BnBr , DMF, 25 °С, 8 ч.

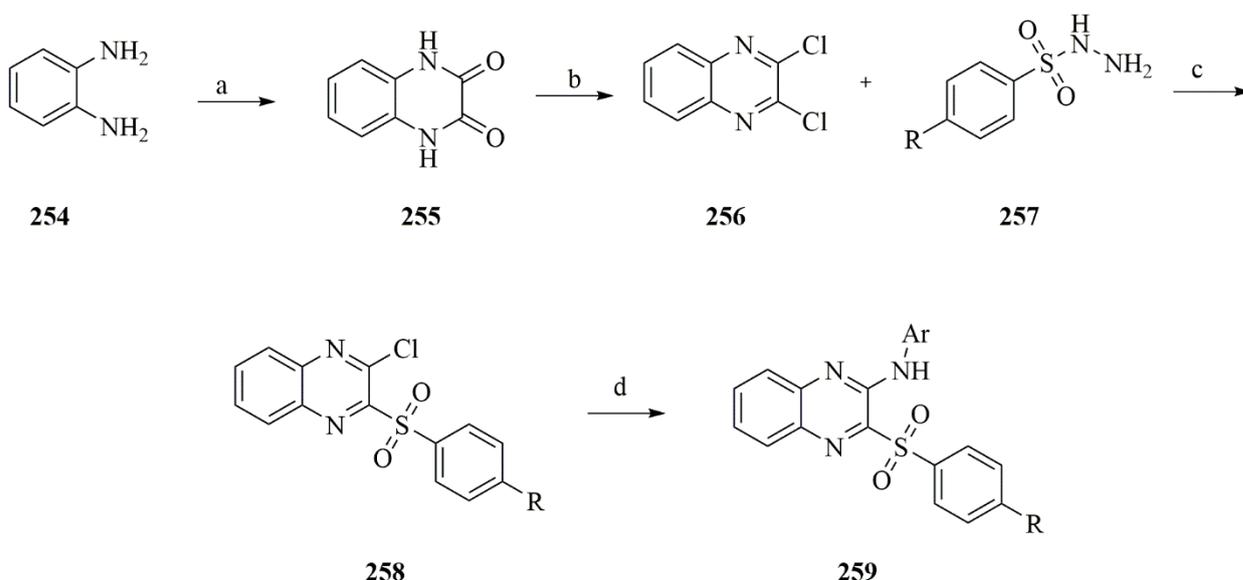
Схема 44 – Синтез пиридазино индолов

Для получения этих соединений 2-карбоксилат индол (**183**) подвергали ацилированию по Фриделю-Крафтсу с последующей реакцией с гидразином с образованием ядра пиридазиноиндола (**185**). Индольный азот затем алкилировали различными бензилбромидами с получением **186**.

1.3 Пиразины и хиноксалины

Принимая во внимание известную способность пиримидинов к ингибированию PI3K и mTOR, неудивительно, что ряд пиразинов и хиноксалинов также будут эффективны в качестве ингибиторов киназы [63].

Ху и его коллеги сообщили о получении ряда ариламино- и арилсульфонилхиноксалинов (**196**) в качестве ингибиторов PI3K α (схема 45) [64].



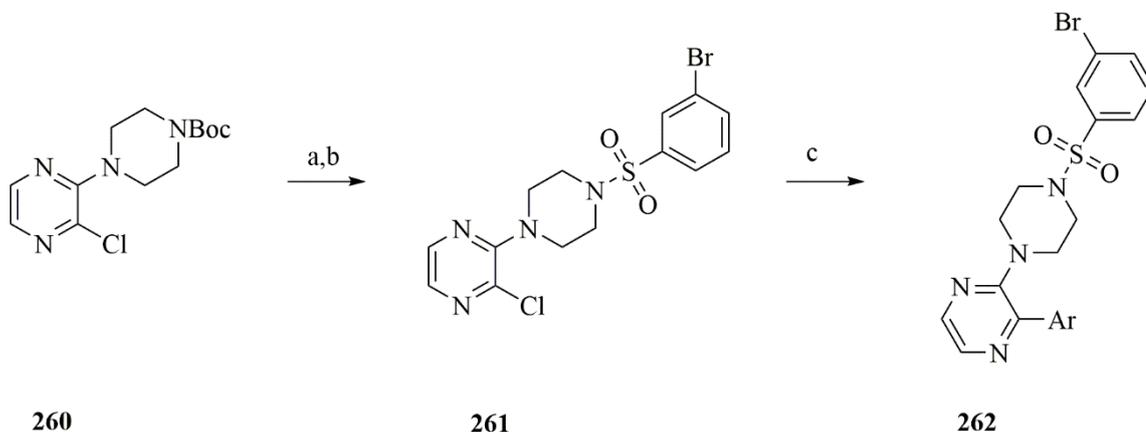
Реагенты и условия: (a) 4M HCl, (CO₂Et)₂, кипячение с обратным холодильником; (b) SOCl₂, DMF, кипячение с обратным холодильником; (c) EtOH, кипячение с обратным холодильником; (d) EtOH, ArNH₂, PhCH₃, кипячение с обратным холодильником.

Схема 45 – Синтез арилсульфонилхиноксалинов

Используемый метод синтеза начинался с бензол-1,2-диамина (**194**), который конденсировался с диэтилоксалатом. Полученный хиноксалиновый дион хлорировали с помощью тионилхлорида с образованием соединения **195**. Несколько удивительно, что эти авторы затем обнаружили, что обработка дихлорхиноксалина арилсульфонилгидразидами дает монохлороарилсульфонилхиноксалины. При замещении хлорида реакцией *S_NAr* ариламинами получали соединение **196**. Ингибирование фосфорилирования Akt продемонстрировало наиболее эффективное соединением **196** в клеточной линии PC3 при 10 мкМ.

В начале 2012 года Ху и его коллеги сообщили о дополнительных арилсульфонилхиноксалинах (**196**) [65]. Амины, использованные в этом случае, были циклическими алифатическими, а не ароматическими, но используемый путь синтеза был аналогичен их более раннему сообщению [64]. Наиболее сильные соединения ингибировали фосфорилирование Akt в клеточной линии PC3 при 10 мкМ.

В середине 2012 года Джонсон и его коллеги из Exelixis сообщили о серии сульфонилпиперазинилпиразинов (216) и арилсульфонамидилпиразинов (220), которые являлись селективными ингибиторами PI3K γ (схема 46) [66].



Реагенты и условия: (а) 4М НСl, 1,4-диоксан 25 °С; (b) DIPEA, DCM, 3-BrC₆H₄SO₂Cl, 0 °С; (с) ArB(OH)₂, Pd(dppf)Cl₂·DCM, K₂CO₃, 1,4-диоксан, H₂O, 90 °С.

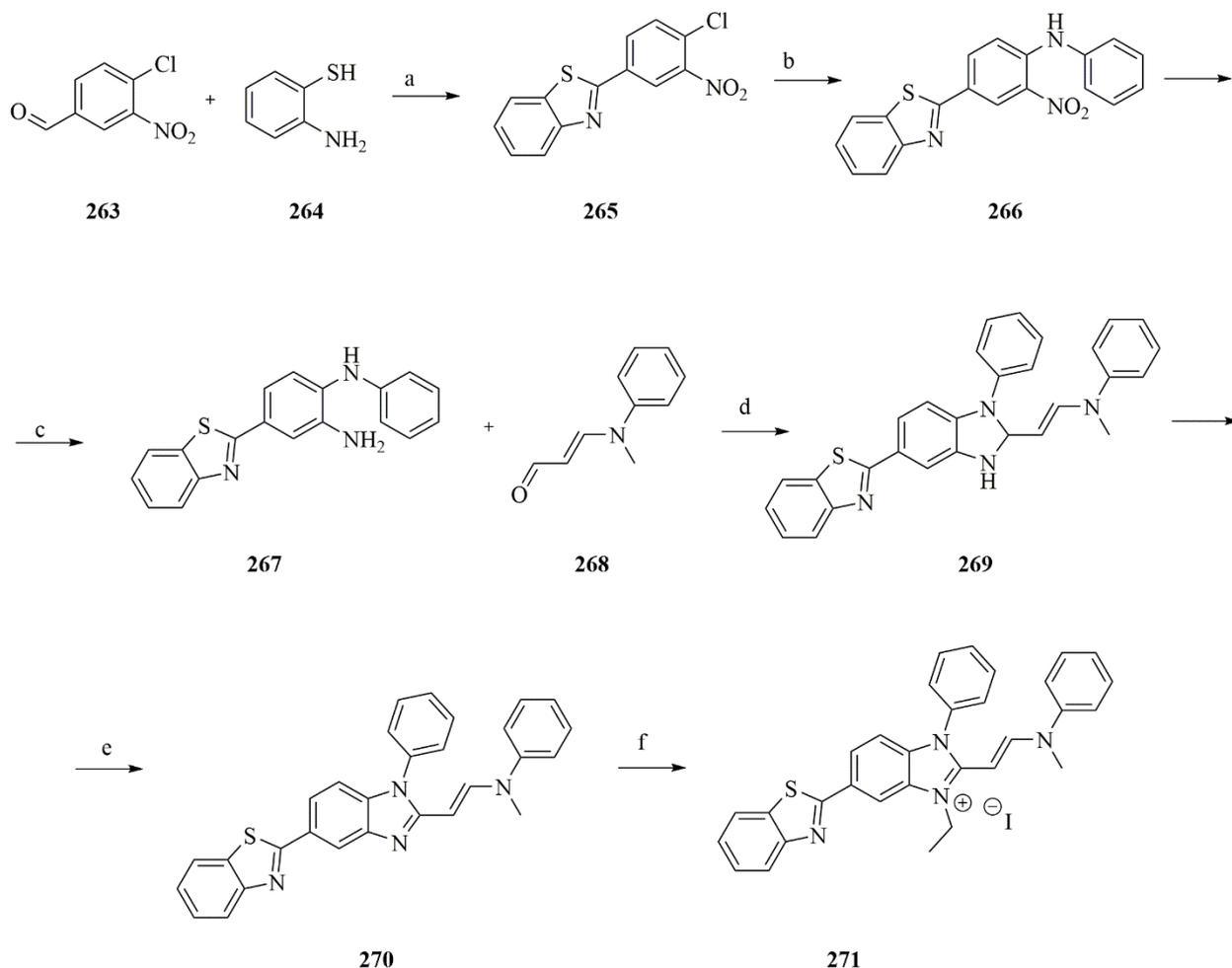
Схема 46 – Синтез индолинилимидазопиразинов

Сульфонилпиперазинилпиразины были получены с помощью реакции замещения, катализируемой основанием, сульфонилпиперазина и 2,3-дихлорпиразина (214) с последующей реакцией перекрестного сочетания, катализируемой Pd (II), с ароматической борной кислотой для замены хлорида во втором положении и получения соединения 216. Арилсульфонамидилпиразины получали с помощью реакции Сандмейера с броманилинами (217). Реакция продукта сульфонилхлоридов (218) с аминами с последующим перекрестным сочетанием с пиразинилбромидами давали конечные продукты (220).

1.4 Азолы

Азолы являются членами пятичленного класса кольцевых гетероциклов и все они также известны как структуры ядра ингибиторов PI3K.

Ингибитор Akt IV содержит бензимидазольное ядро, о чем было сообщено в середине 2010 года, хотя его точные мишени для киназы в то время были не ясны (схема 47).



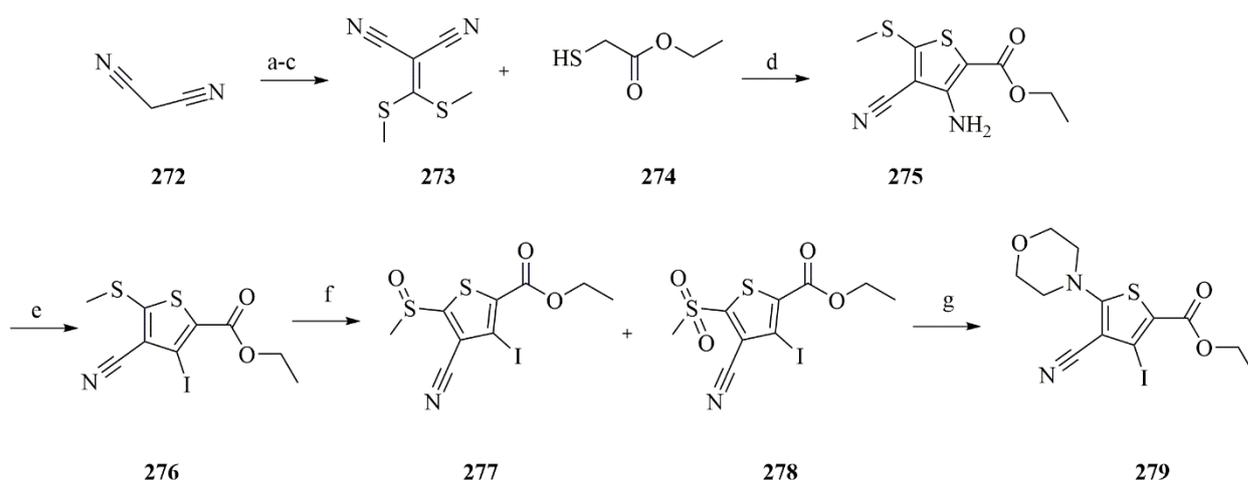
Реагенты и условия: (a) EtOH, кипячение с обратным холодильником; (b) PhNH₂, DMSO, K₂CO₃, 80 °C; (c) Pd/C, EtOH, N₂H₄; (d) ZrCl₄, EtOH, кипячение с обратным холодильником; (e) MnO₂, EtOH, кипячение с обратным холодильником; (f) EtI, кипячение с обратным холодильником.

Схема 47 – Синтез индолинилимидазопиразинов

Бензимидазольное ядро (**226**) в этом соединении, а также ряд аналогов получали посредством конденсации арилендиаминов (**225**) с α , β -ненасыщенными альдегидами. Синтетическая работа, описанная в этой статье, начиналась с 4-хлор-3-нитробензальдегида (**223**). Во многих случаях альдегид реагировала с нуклеофилом или нуклеофилами с образованием замещенного хлорнитроароматического соединения. Хлорид был замещен амином для

получения **224**, а нитрогруппа восстановлена до первичного амина (**225**). Полученный таким образом диамин (**225**) затем конденсировали с альдегидом с последующим окислением или конденсировали с производным бензойной кислоты с последующим *N*-алкилированием для получения целевых структур бензимидазола (**227**) [67].

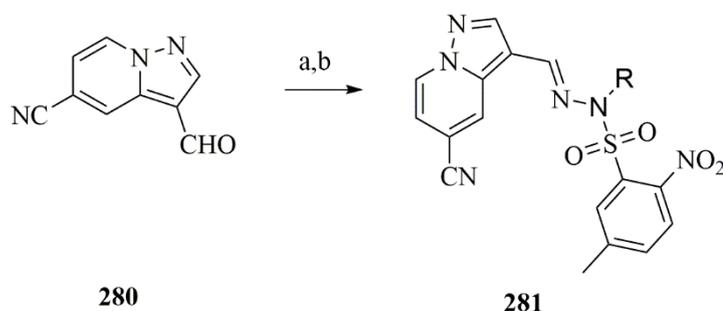
В конце 2010 года Huang и соавторы сообщили о крупномасштабном синтезе некоторых ингибиторов Р13К, которые содержали ядро триарилбензол-тиофен-триазол (схема 48) [68]. Критическая часть этих синтезов заключалась в определении условий сочетания Сузки, которое превращала бы стерически затрудненный тетразамещенный тиофен (**228**) в биарилбензолтиофен (**229**).



Реагенты и условия: (а) NaH (2.2 экв.), THF, 0 °С, 10 мин; (b) CS₂ (1.1 экв.), 0 °С, 4 ч; (с) MeI (2.0 экв.), 25 °С, 12 ч; (d) Et₃N (1.0 экв.) EtOH, 25 °С, 12 ч; (е) *i*-AmONO, CH₂I₂, MeCN, 25 °С, 12 ч; (f) Оксон, (2.2 экв.), MeOH/H₂O (2:1), 25 °С, 12 ч; (g) морфолин, THF, 25 °С, 12 ч.

Схема 48 – Синтез биарилбензолтиофенов

В конце лета 2011 года Kendall и соавторы в университете Окленда сообщили о серии пирозолопиридинов (**233**), которые были синтезированы путем конденсации пирозолопиридинового альдегида (**232**) с серией гидразид бензолсульфокислоты (схема 49) [69, 70].

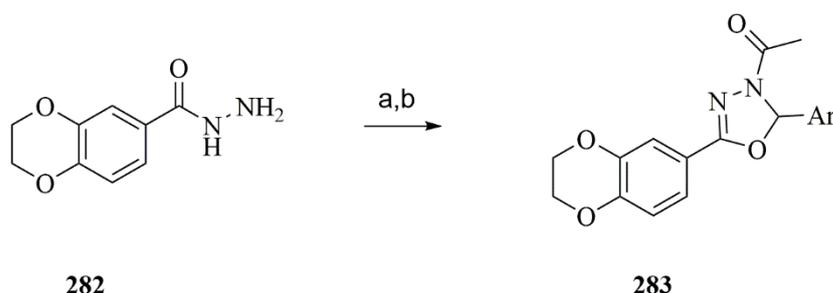


Реагенты и условия: (а) 2-метил-5-нитробензосульфилгидразин, MeOH; (b) NaH, RX, DMF.

Схема 49 – Синтез пиразолопиридинов

Полученные гидразоны пиразолопиридинов (**232**) являлись селективными ингибиторами PI3K α .

В конце 2011 года Чжу и его коллеги сообщили о серии производных оксадиазола, которые проявляли ингибирующую активность против PI3K γ (схема 50) [71].



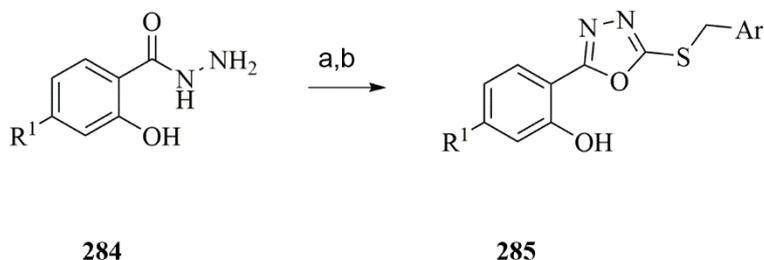
Реагенты и условия: (а) ArCHO, EtOH, кипячение с обратным холодильником; (b) Ac₂O, AcOH, кипячение с обратным холодильником.

Схема 50 – Синтез оксадиазолов

Для получения этих соединений ароматические гидразиды (**234**) конденсировали с ароматическими альдегидами с получением гидразонов, которые были циклизованы в оксадиазолы (**235**) путем обработки уксусным ангидридом. Соединение со структурой **235** было исследовано на иммуносупрессивное воздействие на клетки лимфатических узлов, и

продемонстрировало ингибирование PI3K γ с IC₅₀=1,75 мкМ *in vitro* и подавление фосфорилирования Akt *in vivo* при 30 мкМ.

Чжу, Гонг и коллеги сообщили о дополнительных оксадиазолах (**237**) в начале 2012 года, также нацеливая эти соединения на PI3K γ (схема 51) [72].



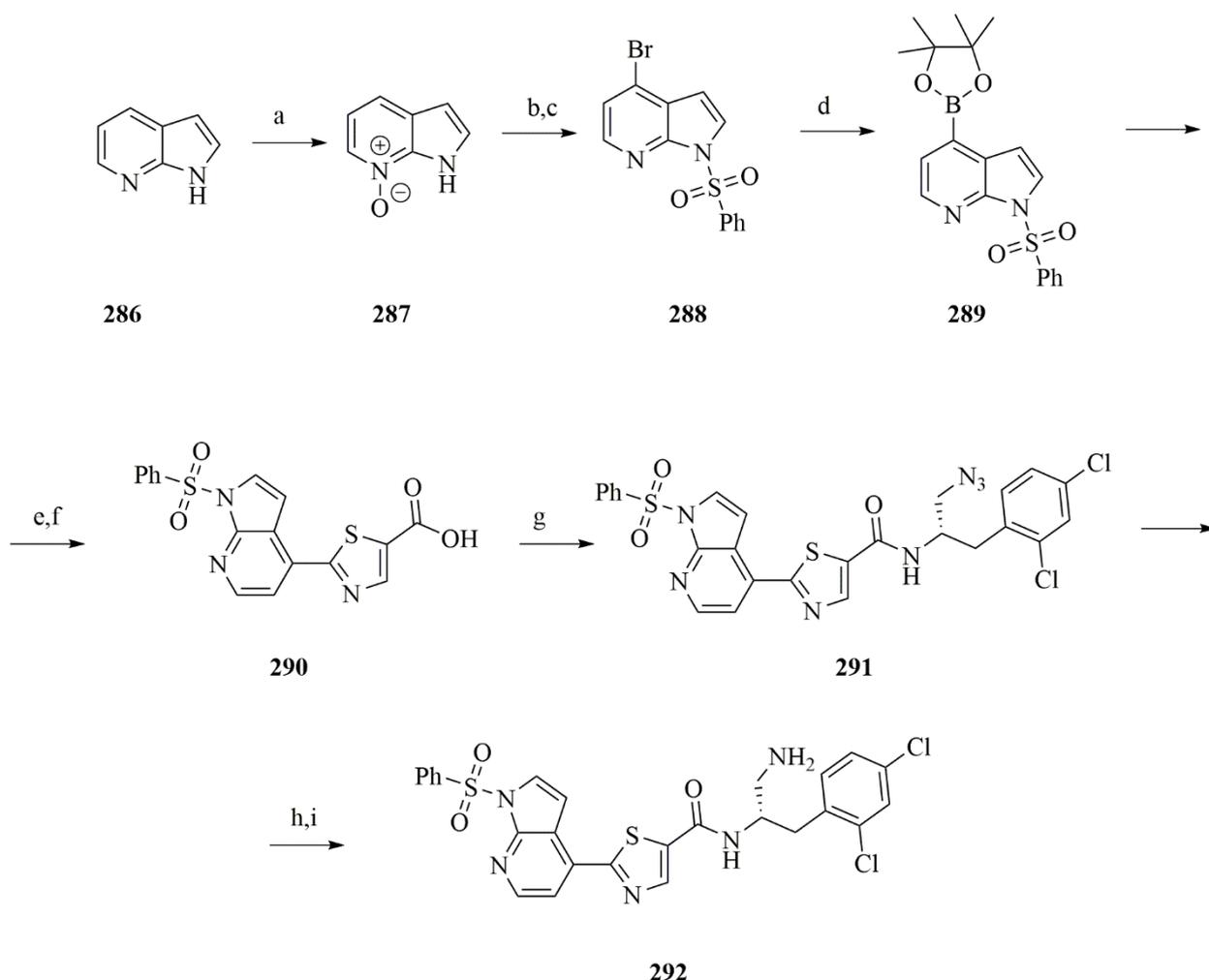
Реагенты и условия: (a) CS₂, EtOH, KOH; (b) NaOH, ArCH₂Br.

Схема 51 – Синтезы дополнительных оксадиазолов

В этом исследовании использовались гидразиды (**236**) из салициловой кислоты. Эти гидразиды затем подвергали взаимодействию с сероуглеродом с получением оксадиазолтиолов получением **237**. Наиболее активное соединение со структурой ядра **237** с самой высокой иммуносупрессивной активностью ингибировало PI3K γ при 0,31 мкМ.

Та же схема синтеза, о которой говорилось выше, также использовалась для получения производных оксадиазола из ваниловой кислоты, а не салициловой кислоты, и об этой работе было сообщено в мае 2012 года [73]. Полученные соединения, выбранные на основе иммуносупрессивной активности *in vitro*, ингибировали PI3K γ в концентрациях менее 10 мкМ.

Дин и его коллеги сообщили о синтезе ряда тиазолкарбоксамидов, где тиазол также содержал аминопиримидинильные, пиразолильные или азаиндолильные заместители (схема 52) [74].



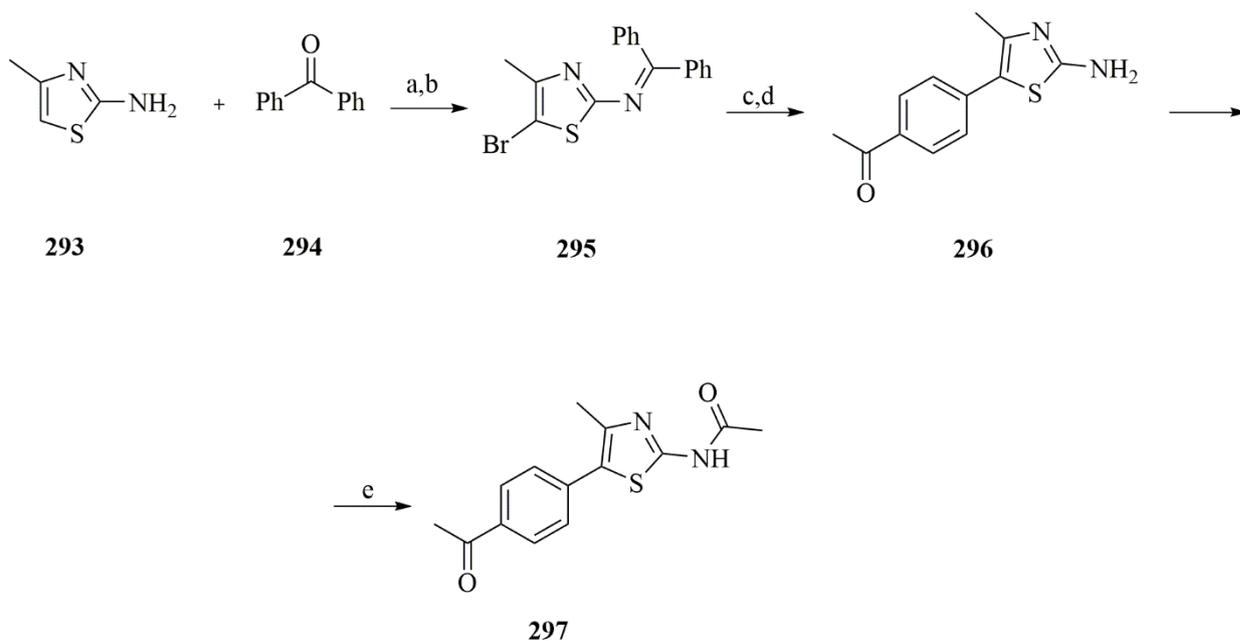
Реагенты и условия: (a) *m*-CPBA, DME; (b) $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, $(\text{Me})_4\text{NBr}$, DMF; (c) PhSO_2Cl , NaH, DMF; (d) $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, *bis*(пинаколато)диборан, AcOK, DMF, 80 °C; (e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , этиловый эфир 2-бромтиазол-5-карбоновой кислоты, DMF, 80 °C; (f) LiOH, THF/ H_2O , 25 °C; (g) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, EtOH, DIPEA, DMF, 25 °C; (h) NaOH, THF/ H_2O , 25 °C; (i) H_2 , Pd/C, MeOH, 25 °C.

Схема 52 – Синтез замещенных тиазольных карбоксамидов.

В этих синтезах использовали этилтиазол-5-карбоксилат (**241**) или этил-2-бромтиазолкарбоксилат (**238**) в качестве исходных соединений. При использовании бромтиазола (**238**), он перекрестно связывался с гетероциклом азота, и сложный эфир превращался в кислоту, а затем в амид (**240**). Когда использовали карбоэтокситиазол (**241**), то его конденсировали с ацетальдегидом и окисляли с получением ацетилтиазола (**242**). Затем ацетильную группу превращали в β -диметиламино α , β -ненасыщенный ацил (**243**) с использованием DMADMF. Обработка этого соединения гидразином

давала пиразолзамещенные соединения (**244**), а обработка метилгуанидином способствовала получению пиримидинилзамещенных тиазолов (**245**).

Точно так же Брюс и соавторы сообщили о синтезе ряда различных тризамещенных тиазолов, которые были разработаны для селективного ингибирования РІЗК α , δ или γ в зависимости от заместителей тиазола (схема 53) [75].

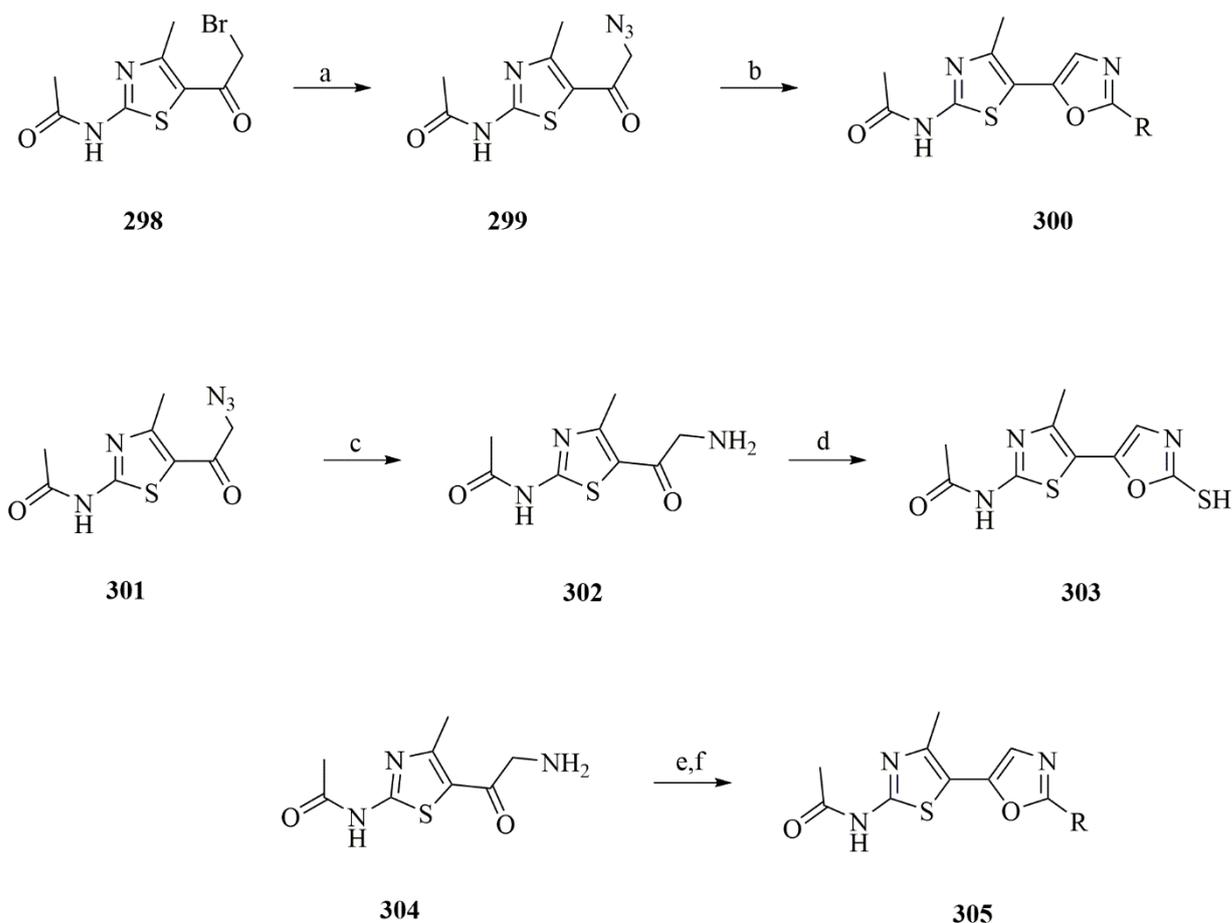


Реагенты и условия: (a) PhCH₃, кипячение с обратным холодильником, 6-8 ч; (b) NBS, AcOH, 25 °C, 1 ч; (c) 4-ацетилфенилборная кислота, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, диоксан/вода, кипячение с обратным холодильником, 6 ч; (d) 2M HCl, THF, 25 °C, 1 ч; (e) Ac₂O, 70 °C, 10 мин.

Схема 53 – Синтез тризамещенных тиазолов

Некоторые соединения были получены из 2-амино-5-бром-4-метилтиазола (**246**) посредством реакции Сузуки и *N*-ацилирования, а некоторые соединения были получены из 3-арил-2-пропанонов (**248**), которые были галогенированы и обработаны тиомочевинной с получением 2-амино-5-арил-4-метилтиазолов.

Осенью 2012 года в качестве селективных ингибиторов РІЗК γ была приготовлена серия биарилтиазолоксазолов (схема 54) [76,77].



Реагенты и условия: (a) NaN_3 , TEA, MeOH, 25 °C (b) RCOCl , PPh_3 , THF, 25 °C; (c) H_2 , 10% Pd/C, HCl, MeOH, 25 °C; (d) CS_2 , Na_2CO_3 , EtOH, 80 °C; (e) RCOCl , TEA, THF· CHCl_3 , 25 °C; (f) POCl_3 , кипячение с обратным холодильником

Схема 54 – Синтез биарилтиазолоксазолов

Тиазол-оксазольное ядро (**252**, **254**) получали одним из трех способов, и все три использовали бромацетилтиазол (**250**) в качестве исходного соединения.

При всех методах использовалась реакция азид-аниона с бромацетилом (**250**). Азид (**251**) может быть восстановлен *in situ* с помощью фосфина и реагировать с хлорангидридом с образованием оксазола (**252**) или восстановлен до амина (**253**), который впоследствии реагирует с хлорангидридом. Конденсация амина (**253**) с сероуглеродом способствовала получению тиолзамещенного оксазола (**254**), который также превращался в ряд серозамещенных производных.

1.5 Триазины

2-(дифторметил)-1-[4,6-ди(4-морфолинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-1*H*-бензимидазол (ZSTK 474) (**256**) был впервые описан как мощный конкурентный ингибитор АТФ I класса Р1ЗК в 2006 году (схема 55) [78].

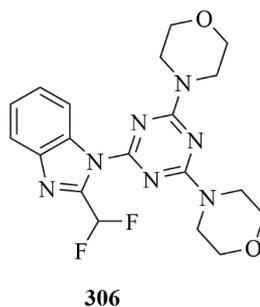
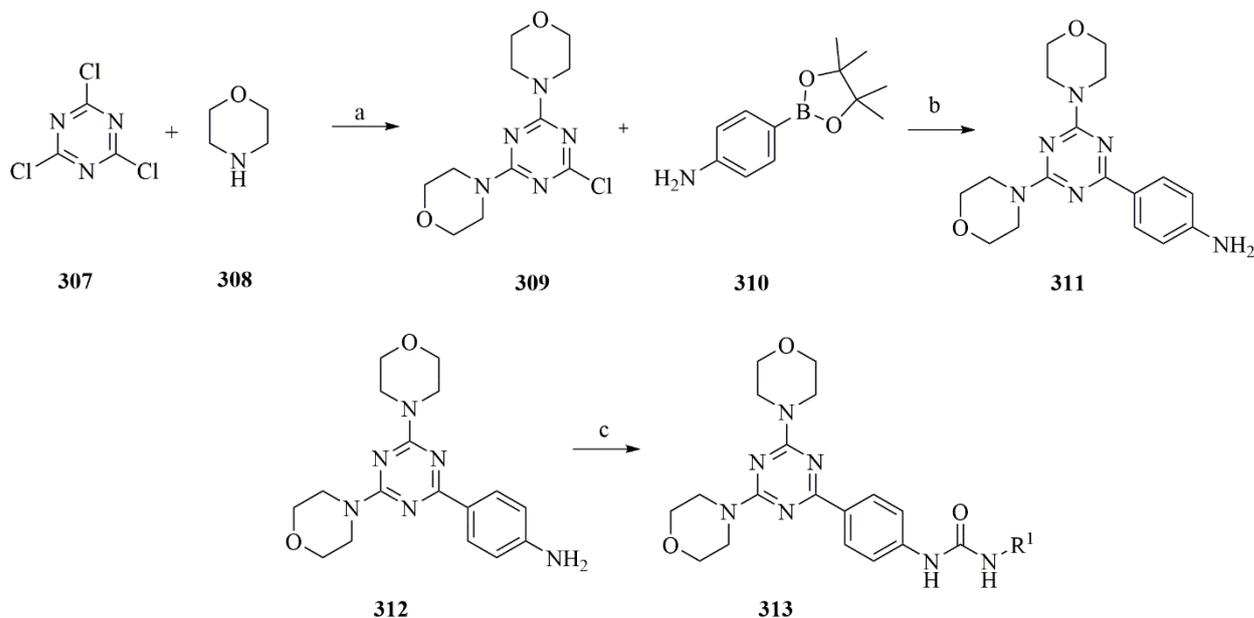


Схема 55 – ZSTK 474.

В 2010 году был синтезирован ряд бис-морфолино-триазинов, несущих бис-арил-мочевинные группы (**261**), и было показано, что они ингибируют все изоформы Р1ЗК класса I, а также mTOR (схема 56) [79].

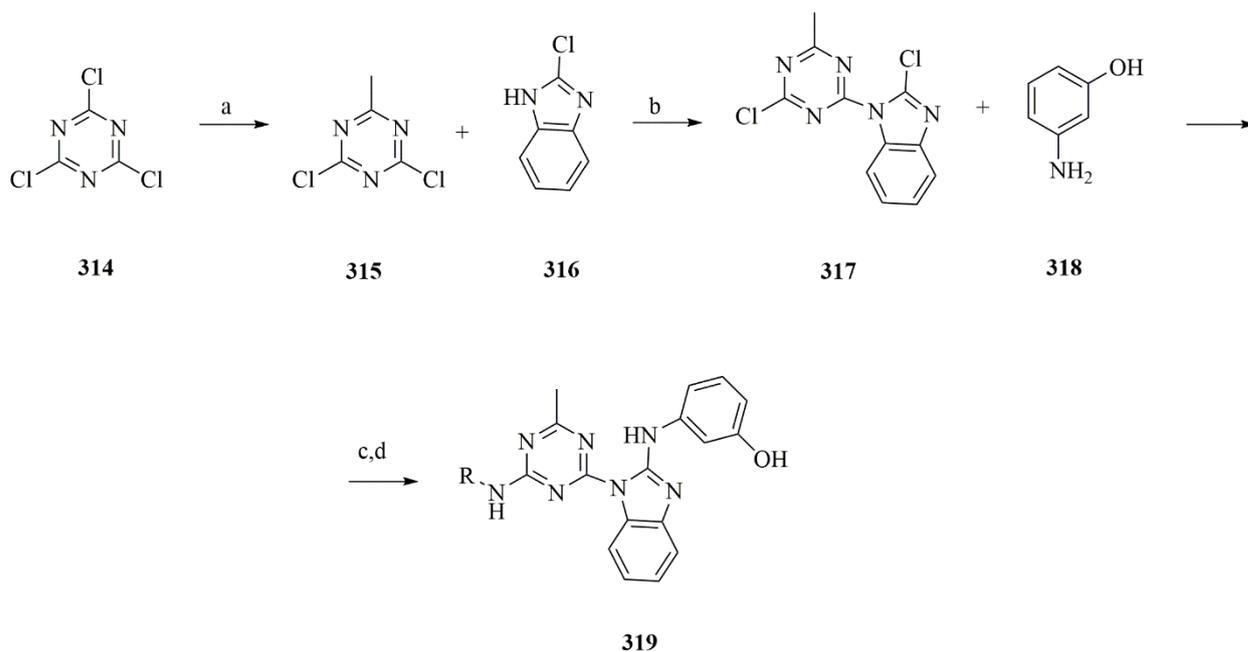


Реагенты и условия: (a) Et₃N, ацетон, -20-0 °С; (b) Pd(Ph₃P)₄, DME, 2M Na₂CO₃, кипячение с обратным холодильником, 8 ч; (c) R¹NCO, DCM, 25 °С, 5 ч.

Схема 56 – Синтез бис-морфолино-триазинов

Наиболее сильным соединением в этой серии была 1-(4-фенил)-3-[4-(4,6-диморфолин-4-ил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевина. Это соединение было тщательно протестировано на моделях ксенотрансплантатов рака [80-82]. В культуре клеток MDA-MB361 РКИ-587 полностью ингибировал фосфорилирование Akt при 30 нМ. Эксперименты на клеточной линии MDA-MB361 показали полное ингибирование фосфорилирования Akt в течение 36 часов при 25 мг/кг РКИ-587, введенного внутривенно. Анализ доза-ответ показал максимальные противоопухолевые эффекты при 10 мг/кг. Ингибирование фосфорилирования Akt и роста опухоли ксенотрансплантата также наблюдали в моделях рака толстой кишки HCT116, H1975 (немелкоклеточный рак легкого) и U87 (глиома).

Синтез триазинбензимидазолов (**265**), которые являлись более селективными ингибированию mTOR по сравнению с ингибированием PI3K, был представлен в 2011 г. (схема 57) [83].



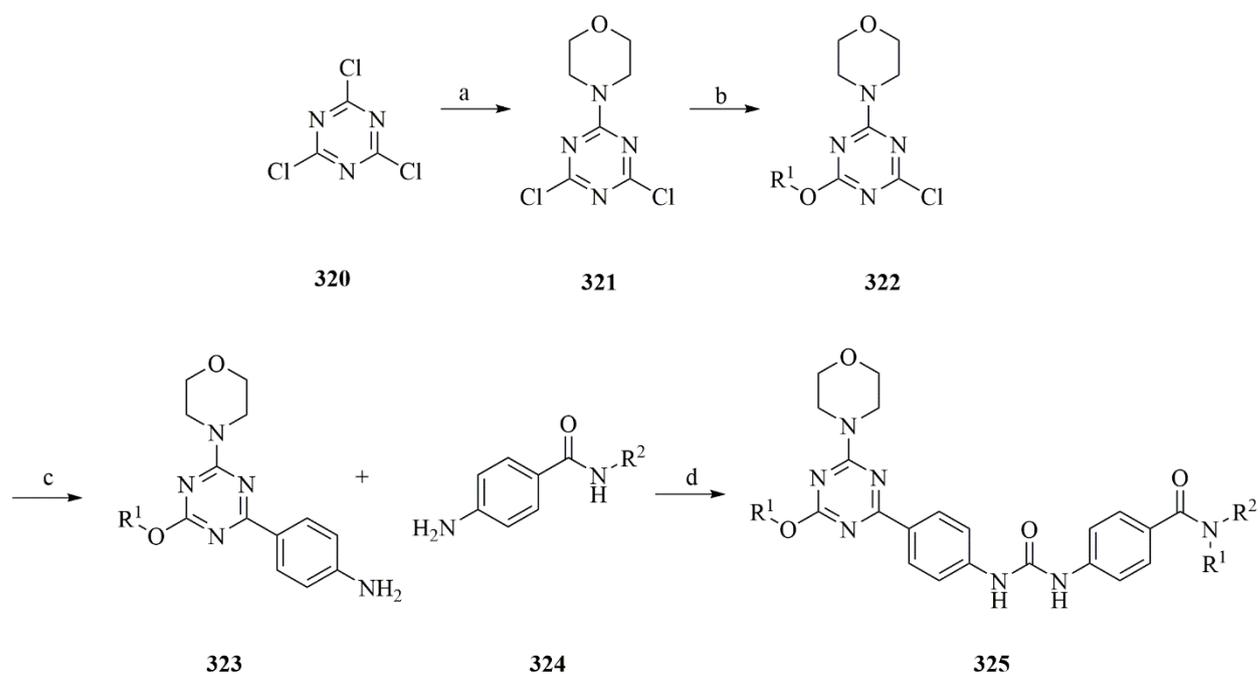
Реагенты и условия: (a) MeMgBr, Et₂O/THF, -78-20 °C; (b) DIPEA, 1,4-диоксан; (c) 7M NH₃, MeOH, 25 °C; (d) *s*-BuOH, микроволновая печь, 140 °C.

Схема 57 – Синтез триазинбензимидазолов

В этих синтезах хлорангидрид циануровой кислоты (257) был первоначально обработан реактивом Гриньяра, что приводило к монометилированному дихлортриазину (262) с очень высоким выходом.

Синтез триазинбензимидазолов (265), которые были селективными по ингибированию mTOR по сравнению с ингибированием PI3K, был представлен в 2011 г [82]. В этих синтезах хлорангидрид циануровой кислоты (257) первоначально обрабатывали реактивом Гриньяра, что приводило к монометилированному дихлортриазину (262) с очень высоким выходом. Этот дихлорид затем подвергали реакции S_NAr с использованием 2-хлорбензимидазола (263). Продукт моноклортриазина и моноклорбензимидазола (264) далее обрабатывали аммиаком или первичным амином, а затем ароматическим амином. Наиболее перспективное соединение (265) было синтезировано с использованием метиламина для замещения хлорида на ядре триазина, а затем 3-аминопиразола для взаимодействия с хлорбензимидазолом. В экспериментах клеточных линий данное соединение ингибировало пролиферацию 18 линий опухолевых клеток с IC_{50} менее 1 мкМ. Тесты *in vivo* продемонстрировали ингибирование HGF-стимулированного фосфорилирования Akt в печени при 30 мг/кг и фосфорилирования S6RP при 100 мг/кг.

После сообщения о PKI-587 в 2010 году были синтезированы некоторые 2-оксатриазины с аналогичными профилями двойного ингибитора PI3K/mTOR (схема 58) [84].

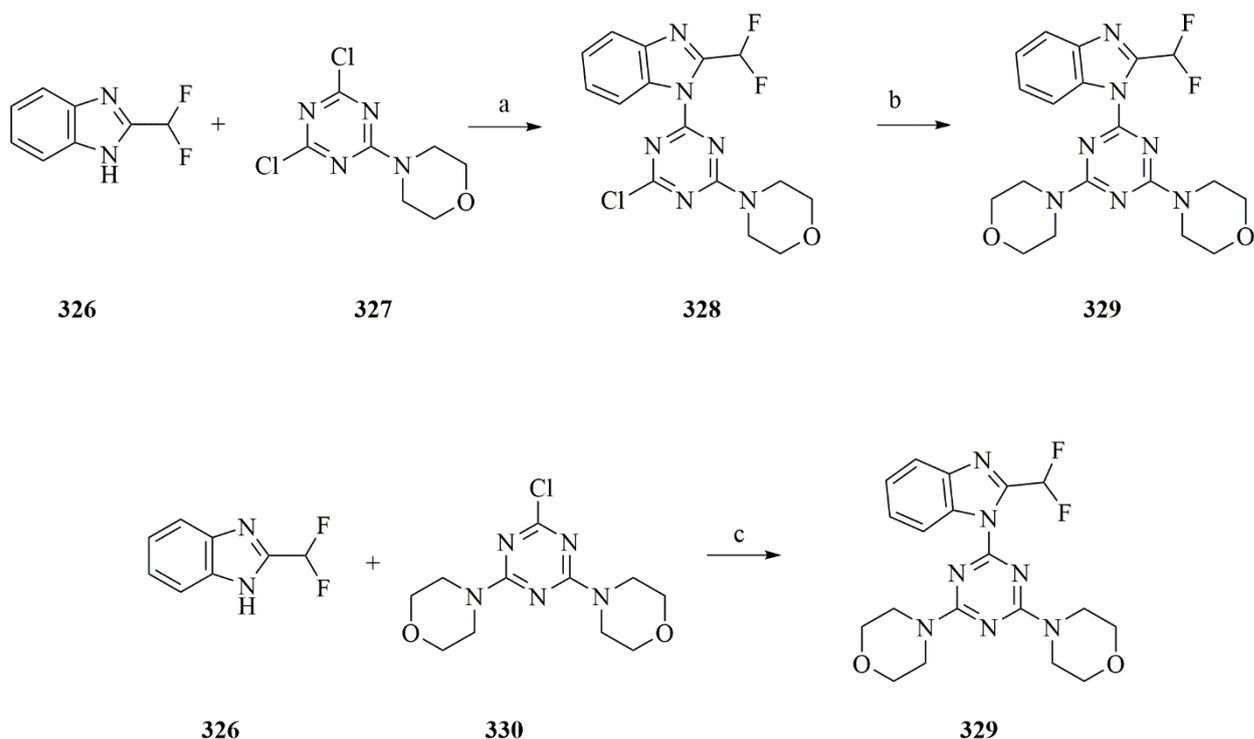


Реагенты и условия: (a) Et₃N, морфолин, 0 °С; (b) R¹ОН, BuLi, THF; (c) Pd(Ph₃P), Na₂CO₃, DME, 140 °С, 1 ч; (d) трифосген, Et₃N.

Схема 58 – Синтез 2- оксатриазинов

Эти соединения были синтезированы с использованием последовательности реакций, аналогичной описанной для РКI-587. Хлорид циануровой кислоты (**257**) обрабатывали морфолином с последующей реакцией алкоксидом лития для получения монохлорида (**266**). Микросхема с перекрестным сочетанием с эфиром пинакола 4-аминофенилборной кислоты генерировала триазинилилин (**267**). Затем обработка этого анилина трифосгеном сопровождалась добавлением второго анилина для образования мочевины (**268**). При сравнении соединения со структурой **268** с РКI-587 *in vivo*, было определено, что молекула **268** проявлял меньшую эффективность в ингибировании фосфорилирования Akt и S6 и p70S6K в ксенотрансплантатах MDA-MB361 при введении в 10 или 25 мг/кг.

Также в 2011 году сообщалось о синтезе ряда аналогов ZSTK 474 (схема 59) [85].



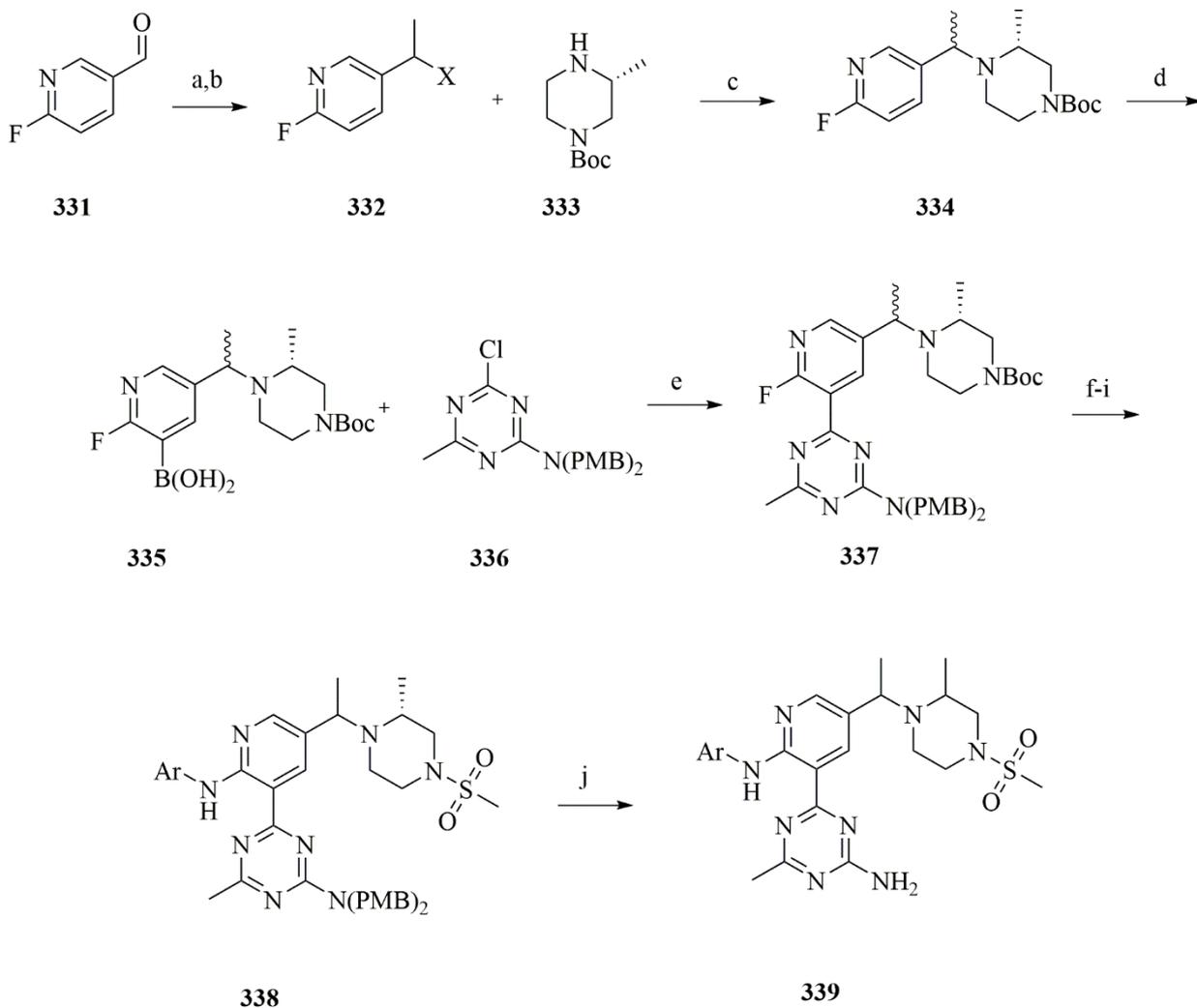
Реагенты и условия: (a) K_2CO_3 , DMF, 25 °C; (b) морфолин, DMA, 25 °C; (c) NaH, DMF, 120 °C

Схема 59 – Синтез ряда аналогов ZSTK 474

Аналоги подразделяются на 2 основных класса, которые затем влияют на путь синтеза. Одни производные получали с использованием бензимидазолов, которые были замещены в положениях 2,4,5 и/или 6. Для других вместо триазинового ядра использовалось пиримидиновое ядро. После получения бензимидазолов или пиримидинов синтез конечных продуктов проходил по одному из двух путей: 1) Мономорфолин триазин (**270**) обрабатывали бензимидазолом (**269**) и карбонатом калия в DMF с последующим добавлением второго морфолина в DMF; 2) готовили монохлорид диморфолинтриазина и затем добавляли бензимидазол (**269**) с использованием гидрида натрия или карбоната калия.

Два ведущих производных ZSTK474 (**272**) были идентифицированы с помощью анализов ингибирования роста и ингибирования фосфорилирования Акт в клеточной линии HCT116.

В 2012 году был опубликован ряд пиридинилзамещенных триазинов, причем соединение (**275**) было наиболее активным и наиболее селективным по отношению к PI3Kα по сравнению с mTOR (схема 60).



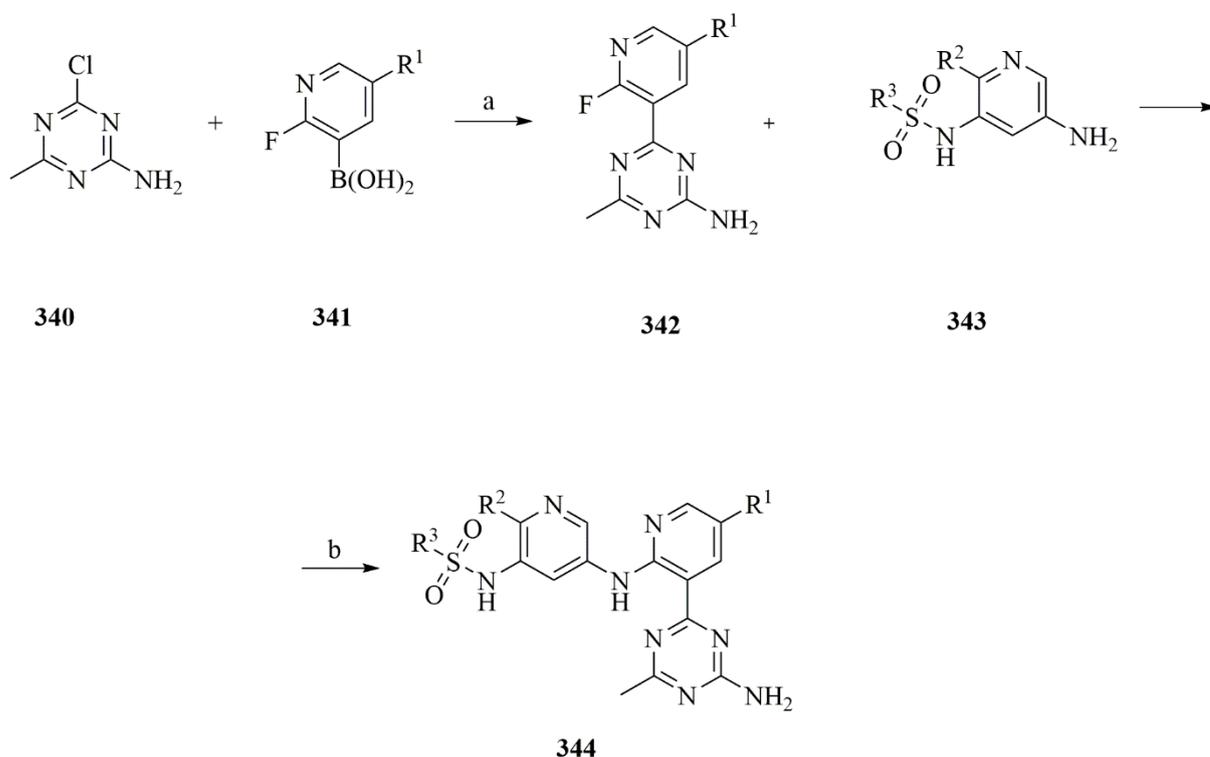
Реагенты и условия: (a) MeMgBr, THF, 0 °C; (b) SOBr₂, DCM, 25 °C; (c) K₂CO₃, KI, MeCN 70 °C; (d) *n*-BuLi, B(*i*-PrO)₃, THF 0 °C; (e) PdCl₂(A-Phos)₂, AcOK, диоксан/вода, 100 °C; (f) LiHMDS, 5-фтор-6-метоксипиридин-3-амин, THF, 0 °C; (g) TFA, DCM, 25 °C; (h) MsCl, Et₃N, DCM, 0 °C; (i) диастереомерное разделение; (j) TFA, TfOH, 25-80 °C.

Схема 60 – Синтез пиридинилзамещенных триазинов

Соединения в этом исследовании были получены путем последовательных нуклеофильных присоединений к цианурхлориду (**257**) с последующим катализируемым Pd сочетанием этого моногалоген триазина (**273**) с арилборной кислотой или арилстаннаном. В случае наиболее активного

соединения (**275**) хлорангидрид циануровой кислоты обрабатывали реактивом Гриньяра и амиаком, а затем *n*-метоксибензилхлоридом с получением моногалогенида, защищенного PMB (**273**). Этот моногалогенид затем перекрестно связывали с борной кислотой (**274**). Свободный азот мезилировали метансульфонилхлоридом и затем защитные группы PMB удаляли с помощью TFA/TfOH с получением **275**. Соединение **275** при пероральном введении продемонстрировало устойчивое ингибирование HGF-индуцированного фосфорилирования Akt в печени при 25 и 75 мг/кг в течение 8 часов. Более высокая доза сохраняла ингибирование в течение 24 ч на уровне 64%. Стабилизация роста опухоли U-87MG была достигнута в 25 мг/кг без значительной токсичности [86,87].

Также в 2012 году Wurz и коллеги сообщили о новых аминопиридинилтриазилах (**282**), в которых аминогруппа в аминопиридине была замещена различными пиридинилсульфонамидами (схема 61) [88].



Реагенты и условия: (a) Pd(4-Me₂NC₆H₄Pt-Bu₂)₂Cl₂, AcOK (3 экв.), 100 °С, 1,4-диоксан, 16 ч; (b) NaHMDS (4 экв.), DMF, 0-25 °С.

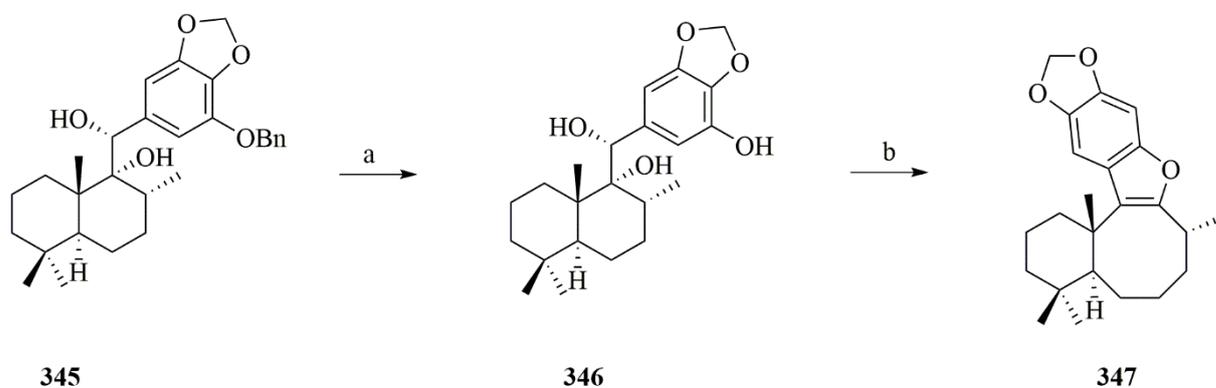
Схема 61 – Синтез производных пиридинилсульфонамидов

Для синтеза этих соединений использовали перекрестное сочетание 4-хлор-6-метил-1,3,5-триазин-2-амина (279) с 2-фторпиридин-борными кислотами (280), а затем фтор замещали основанием реакцией S_NAr с использованием 5-амино-пиридинил-3-сульфонамидов.

1.6 Лифагал и аналоги

Лифагал вызывает интерес в качестве ингибиторов Р13К, так как он более эффективен, чем LY294002 и более селективен, чем вортманнин, и имеет необычную структуру. Недавно сообщалось об энантиоселективном общем синтезе лифагалов, а также о синтезе ряда аналогов [89-91].

Энантиоселективный общий синтез характеризовался одновременной кислотнo-катализируемой перегруппировкой пинакола, снятием защитной группы бензилового эфира и образованием фуранового кольца из транс-клеродандиола (283) (схема 62).



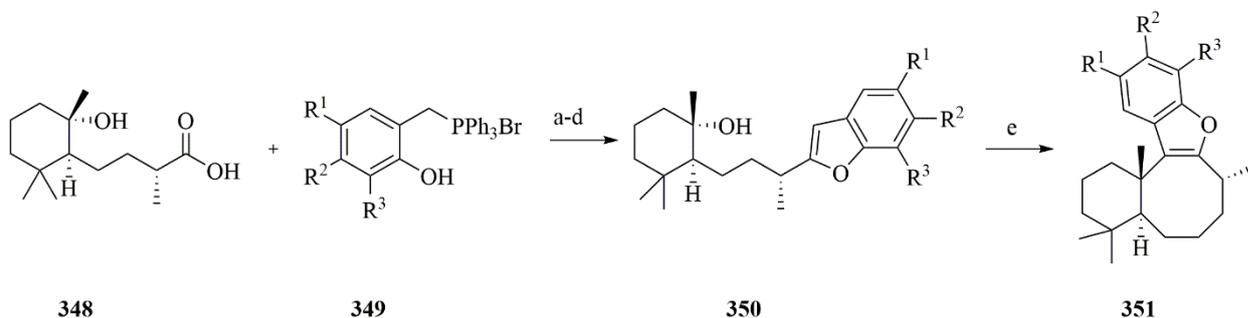
Реагенты и условия: (a) H_2 , Pd/C, MeOH, 25 °C, 3 ч; (b) Amberlyst A-15, DCM, 25 °C, 35 мин.

Схема 62 – Синтез аналога лифагала

Это превращение было достигнуто с использованием катализатора Pd на углеороде и катионной смоле в атмосфере водорода в метаноле с получением (284).

Аналоговый синтез, представленный Андерсеном и его коллегами, основывался на инициировании карбокатиона циклизации (285) с

использованием хлорида олова для создания желаемой тетрациклической кольцевой системы (**286**) (схема 63).



Реагенты и условия: (а) TMSCl, DCM, 25 °С, 18 ч; (b) DCC, DMAP, DCM, 25 °С, 18 ч; (с) Et₃N, THF, кипячение с обратным холодильником, 4 ч; (d) TBAF, DCM, 25 °С, 12 ч; (е) SnCl₂, *n*-PrNO₂, 25 °С.

Схема 63 – Синтез аналога лифагала

1.7 Аналоги вортманнина и кверцетина

Известно, что вортманнин (**287**) и его аналоги являются необратимыми ингибиторами пан-PI3K (схема 63) [92].

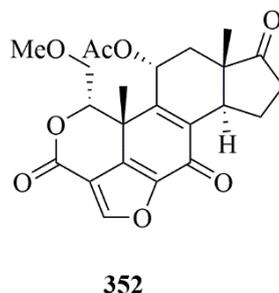
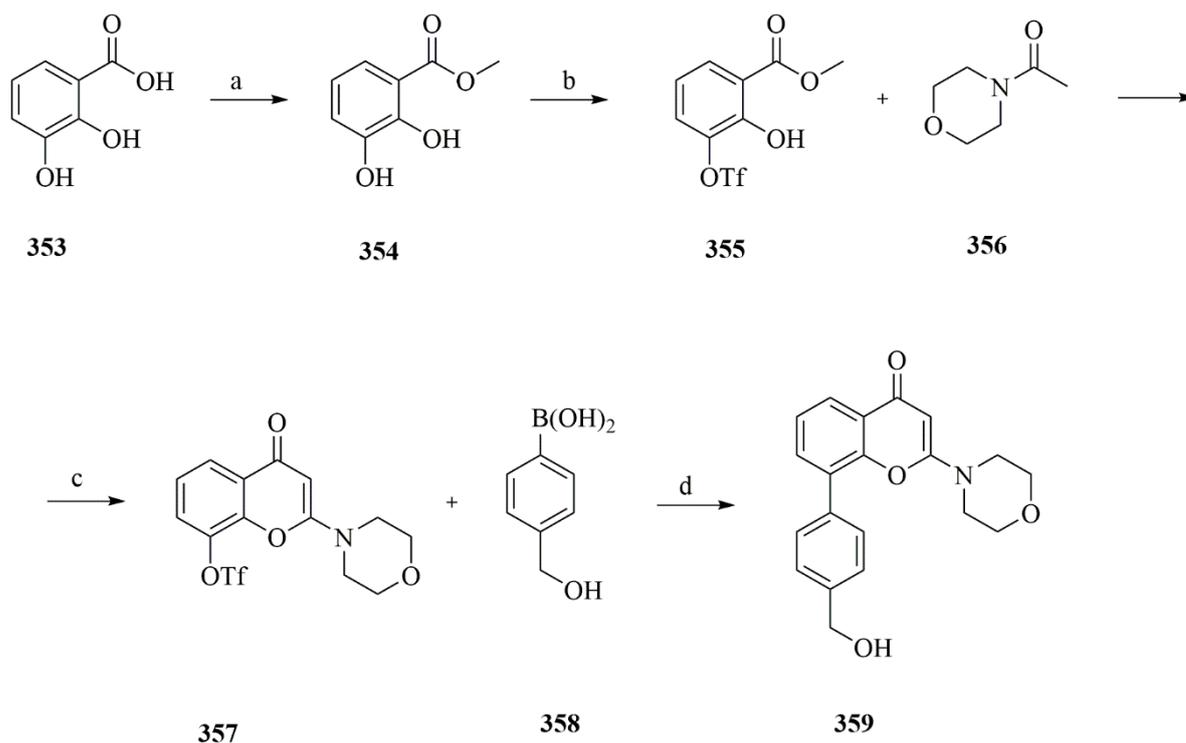


Схема 64 – Вортманнин

В 2010 году янтарный и адипиновый ангидриды использовались в качестве связующих групп для синтеза связанных конъюгатов вортманнин-рапамицин [93]. Эти сложноэфирные линкеры затем гидролизовали в крови, чтобы высвободить оба соединения и обеспечить гибридный ингибитор

PI3K/mTOR. Тестирование соединений *in vivo* продемонстрировало ингибирование фосфорилирования АКТ и S6K при внутривенном введении 15 мг/кг, и эта же доза стабилизировала рост опухоли на модели опухоли почки HT29, тогда как 10 мг/кг рапамицина или 5 мг/кг производного вортманнина показал гораздо более слабые противоопухолевые эффекты. Аналогично, более сильные противоопухолевые эффекты наблюдались на модели почечного ксенотрансплантата A498, когда соединение конъюгата рапамицин-вортманнин или рапамицин сочеталось с бевацизумабом.

LY-294002 является аналогом кверцетина (**288**, R= H). Уэлкер и его коллеги синтезировали аналог LY-294002, содержащий первичную спиртовую связывающую группу от фенильного кольца в биарильном ядре (**288**, R= CH₂OH) (схема 65) [94].



Реагенты и условия: (a) MeOH, H₂SO₄; (b) Tf₂O, DMAP, DCM; (c) LDA, THF, Tf₂O, -78 °C, 1 ч; (d) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, MeCN.

Схема 65 – Синтез аналога LY-294002

Биарильное ядро было получено в результате реакции перекрестного сочетания, катализируемой Pd. Этот первичный спирт (**288**) был затем

использован в качестве точки связывания для пептидной последовательности, которая распознается и расщепляется простат-специфическим антигеном (PSA), так что конечная синтетическая мишень этой работы (289) был разработан как пролекарство от рака простаты. Нацеленность на простату ингибитора PI3K TGX-221 с использованием пептида, содержащего лиганд HER2 и сайт расщепления PSA, была описана Cheng и соавторами [95]. Недавно Форрест и его коллеги использовали аптамер, который связывается с простат-специфическим мембранным антигеном для нацеливания наночастиц, нагруженных TGX-221, на клетки рака простаты [96].

Заключение

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

- Сигнальный путь PI3K привлек огромный промышленный и академический интерес как терапевтическая цель для ряда заболеваний, таких как рак, диабет и астма.
 - Ранние стратегии молекулярного дизайна PI3K-ингибиторов, были сосредоточены на открытии неселективных ингибиторов PI3K. Однако, идентификация «пропеллерных» ингибиторов PI3K позволила поэтапно создать изоформселективные ингибиторы, в частности ингибиторы PI3K δ . Это привело к открытию idelalisib, первого одобренного FDA ингибитора PI3K.
 - Опасения по поводу изоформной токсичности привели к изучению группы низкомолекулярных гетероциклических соединений, структурная модификация которых позволила добиться изоморфной селективности. Это привело к «взрыву» работ, со многими изменения в скаффолде молекул в основном для обеспечения интеллектуального собственности, но также в некоторых случаях привела и к незначительным изменениям в изоформной селективности.
1. В общем, большинство первых ингибиторов PI3K страдали от плохих физико-химических свойств, таких как малая растворимость и проницаемость из-за наличия в молекуле ингибиторов комбинации нескольких ароматических колец и отсутствия sp³-атомов углерода, что в целом обуславливало плохой фармакокинетический профиль. За последнее десятилетие данная проблема была решена медицинскими химиками, через уменьшение липофильности и добавлению ионизируемых групп для доставки соединений с отличной проницаемостью и хорошей пероральной фармакокинетикой.

Список используемой литературы

1. Wymann, M.P. The Chemical Biology of Phosphoinositide 3-Kinases / M.P. Wymann, C. Schultz // *ChemBioChem*. – 2012. – Vol. 13, № 14. – P. 2022-2035.
2. The Identification of 2-(1*H*-Indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-*d*]pyrimidine (GDC-0941) as a Potent, Selective, Orally Bioavailable Inhibitor of Class I PI3 Kinase for the Treatment of Cancer / A.J. Folkes, K. Ahmadi, W.K. Alix et al. // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 18. – P. 5522-5532.
3. Synthesis and SAR of Novel 4-Morpholinopyrrolopyrimidine Derivatives as Potent Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitors / Z. Chen, A.M. Venkatesan, C.M. Dehnhardt et al. // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 8. – P. 3169-3182.
4. Design of Selective, ATP-Competitive Inhibitors of Akt / K.D. Freeman-Cook, C. Autry, G. Borzillo et al. // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 12. – P. 4615-4622.
5. Discovery of dihydrothieno- and dihydrofuropyrimidines as potent pan Akt inhibitors / J.R. Bencsik, D. Xiao, J.F. Blake et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 23. – P. 7037-7041.
6. Identification and structure–activity relationship of 2-morpholino 6-(3-hydroxyphenyl) pyrimidines, a class of potent and selective PI3 kinase inhibitors / S. Pecchi, P.A. Renhowe, C. Taylor et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 23. – P. 6895-6898.
7. Preparation and evaluation of trisubstituted pyrimidines as phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors. 3-Hydroxyphenol analogues and bioisosteric replacements / J.M. Large, J.E. Torr, F. Raynaud et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19, № 2. – P. 836-851.
8. Discovery of the First Potent and Selective Inhibitor of Centromere-Associated Protein E: GSK923295 / M.T. Burger, M. Knapp, A. Wagman et al. // *Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 30-34.

9. Discovery and biological activity of a novel class I PI3K inhibitor, CH5132799 / J. Ohwada, H. Ebiike, H. Kawada et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 1767-1772.

10. The Selective Class I PI3K Inhibitor CH5132799 Targets Human Cancers Harboring Oncogenic PIK3CA Mutations / H. Tanaka, M. Yoshida, H. Tanimura et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, № 10. P. 3272-3281.

11. Discovery and Optimization of a Series of Benzothiazole Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Dual Inhibitors / N. D. D'Angelo, T.S. Kim, K. Andrews, et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1789-1811.

12. Kim, D. Fluorescent phosphoinositide 3-kinase inhibitors suitable for monitoring of intracellular distribution / D. Kim, H. Lee, H. Jun, S.S. Hong, S. Hong // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol 19, № 8. – P. 2508-2516.

13. Rational Design of Phosphoinositide 3-Kinase α Inhibitors That Exhibit Selectivity over the Phosphoinositide 3-Kinase β Isoform / T.P. Heffron, B. Wei, A. Olivero et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 22. – P. 7815-7833.

14. Identification of NVP-BKM120 as a Potent, Selective, Orally Bioavailable Class I PI3 Kinase Inhibitor for Treating Cancer / M.T. Burger, S. Pecchi, A. Wagman et al. // *Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 2, № 10. – P. 774-779.

15. Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors / J.C Bendell, J. Rodon, H.A. Burris et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, №3. – P. 282-290.

16. The combination of RAD001 and NVP-BKM120 synergistically inhibits the growth of lung cancer *in vitro* and *in vivo* / H. Ren, M.W. Chen, P. Yue et al. // *Cancer Lett.* – 2012. – Vol. 325, № 2. – P. 139-146.

17. PI3K Inhibition Impairs BRCA1/2 Expression and Sensitizes BRCA-Proficient Triple-Negative Breast Cancer to PARP Inhibition / Y.H. Ibrahim, C. Garcia-Garcia, V. Serra et al. // *J. Cancer Discov.* – 2012. – Vol. 2, № 11. – P.1036-1047.

18. Combining a PI3K Inhibitor with a PARP Inhibitor Provides an Effective Therapy for BRCA1-Related Breast Cancer / A. Juvekar, L.N. Burga, H. Hu et al. // *J. Cancer Discov.* – 2012. – Vol. 2, № 11. – P. 1048-1063.

19. Multiorgan Metastasis of Human HER-2⁺ Breast Cancer in Rag2^{-/-}; Il2rg^{-/-} Mice and Treatment with PI3K Inhibitor / P. Nanni, G. Nicoletti, A. Palladini et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 1-9.

20. Discovery of a Potent, Selective, and Orally Available Class I Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Kinase Inhibitor (GDC-0980) for the Treatment of Cancer / D.P. Sutherlin, L. Bao, M. Berry et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 21. – P. 7579-7587.

21. GDC-0980 Is a Novel Class I PI3K/mTOR Kinase Inhibitor with Robust Activity in Cancer Models Driven by the PI3K Pathway / J.J. Wallin, K.A. Edgar, J.E. Guan et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2011. – Vol. 10, № 12. – P. 2426-2436.

22. 2-Anilino-4-aryl-8H-purine derivatives as inhibitors of PDK1 / S. Blanchard, C.K. Soh, C.P. Lee et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 2880-2884.

23. Design and evaluation of a series of pyrazolopyrimidines as p70S6K inhibitors / J. Bussenius, N.K. Anand, C.M. Blazey et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 2283-2286.

24. Pyrazolopyrimidines as dual Akt/p70S6K inhibitors / K.D. Rice, M.H. Kim, J. Bussenius et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 2693-2697.

25. Discovery and bioactivity of 4-(2-arylpyrido[3,2:3,4]pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-yl) morpholine derivatives as novel PI3K inhibitors / J. Wang, X. Wang, Y. Chen et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 339-342.

26. Synthesis and structure–activity relationships of imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-ones as a novel series of beta isoform selective phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors / H. Lin, K. Erhard, M.A. Hardwicke et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 2230-2234.

27. Synthesis and structure–activity relationships of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(3*H*)-ones as novel series of potent β isoform selective phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors / R.M. Sanchez, K. Erhard, M.A. Hardwicke et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 3198-3202.

28. Sulfonyl-morpholino-pyrimidines: SAR and development of a novel class of selective mTOR kinase inhibitor / M.R.V. Finlay, D. Buttar, S.E. Critchlow et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 12. – P. 4163-4168.

29. Discovery and Optimization of New Benzimidazole- and Benzoxazole-Pyrimidone Selective PI3K β Inhibitors for the Treatment of Phosphatase and TENSin homologue (PTEN)-Deficient Cancers / V. Certal, F. Halley, A. Virone-Oddos et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 4788-4805.

30. Preparation and optimization of new 4-(morpholin-4-yl)-(6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)amide derivatives as PI3K β inhibitors / V. Certal, F. Halley, A. Virone-Oddos et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 20. – P. 6381-6384.

31. Discovery of Novel PI3-Kinase δ Specific Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Taming CYP3A4 Time-Dependent Inhibition / B.S. Safina, S. Baker, M. Baumgardner et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 12. – P. 5887-5900.

32. Design, Synthesis and Anticancer Activity of 4-Morpholinothieno[3,2-*d*]pyrimidine Derivatives Bearing Arylmethylene Hydrazine Moiety / W.F. Zhu, X. Zhai, Q.Q. Fu et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 2012. – Vol. 60, № 8. – P. 1037-1045.

33. Potent and selective inhibitors of PI3K δ : Obtaining isoform selectivity from the affinity pocket and tryptophan shelf / D.P. Sutherlin, S. Baker, A. Bisconte et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 13. – P. 4296-4302.

34. Potent and Highly Selective Benzimidazole Inhibitors of PI3-Kinase Delta / J.M. Murray, Z.K. Sweeney, B.K. Chan et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 17. – P. 7686-7695.

35. Discovery and Preclinical Pharmacology of a Selective ATP-Competitive Akt Inhibitor (GDC-0068) for the Treatment of Human Tumors / J.F. Blake, R. Xu, J.R. Bencsik et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 18. – P. 8110-8127.

36. Design and synthesis of a novel pyrrolidinyl pyrido pyrimidinone derivative as a potent inhibitor of PI3K α and mTOR / P.T. Le, H. Cheng, S. Ninkovic et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 15. – P. 5098-5103.

37. Ikawa, T. Pd-Catalyzed Amidations of Aryl Chlorides Using Monodentate Biaryl Phosphine Ligands: A Kinetic, Computational, and Synthetic Investigation / T. Ikawa, T.E. Barder, M.R. Biscoe, S.L. Buchwald // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129, № 43. – P. 13001-13007.

38. Anderson, K.W. Monodentate Phosphines Provide Highly Active Catalysts for Pd-Catalyzed C-N Bond-Forming Reactions of Heteroaromatic Halides/Amines and (H)N-Heterocycles / K.W. Anderson, R.E. Tundel, T. Ikawa, R.A. Altman, S.L. Buchwald // *Angew. Chem. Intl. Ed.* – 2006. – Vol. 45, № 39. – P. 6523-6527.

39. Rational Design, Synthesis, and SAR of a Novel Thiazolopyrimidinone Series of Selective PI3K-beta Inhibitors / H. Lin, M.J. Schulz, R. Xie et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 3, № 7. – P. 524-529.

40. Conformationally-restricted cyclic sulfones as potent and selective mTOR kinase inhibitors / K.K.C. Liu, S. Bailey, D.M. Dinh et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 15. – P. 5114-5117.

41. Structure-Based Design of a Novel Series of Potent, Selective Inhibitors of the Class I Phosphatidylinositol 3-Kinases / A.L. Smith, N.D. D'Angelo, Y.Y. Bo et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 5188-5219.

42. The Design and Identification of Brain Penetrant Inhibitors of Phosphoinositide 3-Kinase α / T.P. Heffron, L. Salphati, B. Alicke et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 18. – P. 8007-8020.

43. Discovery of 4-morpholino-pyrimidin-6-one and 4-morpholino-pyrimidin-2-one-containing Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) p110 β isoform inhibitors through structure-based fragment optimization / F. Giordanetto, A.

Wällberg, J. Cassel et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 21. – P. 6665-6670.

44. Discovery of phosphoinositide 3-kinases (PI3K) p110 β isoform inhibitor 4-[2-hydroxyethyl(1-naphthylmethyl)amino]-6-[(2*S*)-2-methylmorpholin-4-yl]-1*H*-pyrimidin-2-one, an effective antithrombotic agent without associated bleeding and insulin resistance / F. Giordanetto, A. Wällberg, S. Ghosal et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 21. – P. 6671-6676.

45. One-pot multicomponent synthesis of medicinally important purine quinazolinone derivatives / S.D. Sawant, M. Srinivas, G. Lakshma Reddy et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53, № 46. – P. 6195-6198.

46. Quinazolines with intra-molecular hydrogen bonding scaffold (iMHBS) as PI3K/mTOR dual inhibitors / K.K.C. Liu, X. Huang, S. Bagrodia et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 1270-1274.

47. Discovery of 1-(4-(4-Propionylpiperazin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-9-(quinolin-3-yl)benzo[*h*][1,6]naphthyridin-2(1*H*)-one as a Highly Potent, Selective Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitor for the Treatment of Cancer/ Q. Liu, J.W. Chang, J. Wang et al. // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 19. – P. 7146-7155.

48. Discovery of 9-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzo[*h*][1,6]naphthyridin-2(1*H*)-one (Torin2) as a Potent, Selective, and Orally Available Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitor for Treatment of Cancer / Q. Liu, J. Wang, S.A. Kang et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1473-1480.

49. Discovery and optimization of potent and selective benzonaphthyridinone analogs as small molecule mTOR inhibitors with improved mouse microsome stability / Q. Liu, J. Wang, S.A. Kang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 13. – P. 4036-4040.

50. Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Dual Inhibitors: Discovery and Structure–Activity Relationships of a Series

of Quinoline and Quinoxaline Derivatives / N. Nishimura, A. Siegmund, L. Liu et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 13. – P. 4735-4751.

51. Structure–Activity Relationships of Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Dual Inhibitors: Investigations of Various 6,5-Heterocycles to Improve Metabolic Stability / M.M. Stec, K.L. Andrews, S.K. Booker et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 14. – P. 5174-5184.

52. Discovery of pyrazolo[1,5-*a*]pyridines as p110 α -selective PI3 kinase inhibitors / J.D. Kendall, P.D. O'Connor, A.J. Marshall et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 69-85.

53. Kim, J. Discovery of new aminopyrimidine-based phosphoinositide 3-kinase beta (PI3K β) inhibitors with selectivity over PI3K α / J. Kim, S. Hong, S. Hong // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 23. – P. 6977-6981.

54. Wang, M. [¹¹C]GSK2126458 and [¹⁸F]GSK2126458, the first radiosynthesis of new potential PET agents for imaging of PI3K and mTOR in cancers / M. Wang, M.Z. Gao, K.D. Miller, G.W. Sledge, Q.H. Zheng // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 1569-1574.

55. A selective inhibitor reveals PI3K γ dependence of TH17 cell differentiation / G. Bergamini, K. Bell, S. Shimamura et al. // *Nat. Chem. Biol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 576-582.

56. Discovery of novel PI3K γ/δ inhibitors as potential agents for inflammation / K. Ellard, M. Sunose, K. Bell et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012, – Vol. 22, № 14. – P. 4546-4549.

57. Discovery of 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)-*N*-(*tert*-butyl)pyridine-3-sulfonamide (CZC24758), as a potent, orally bioavailable and selective inhibitor of PI3K for the treatment of inflammatory disease / M. Sunose, K. Ellard, K. Bell et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 14. – P. 4613-4618.

58. SAR studies around a series of triazolopyridines as potent and selective PI3K γ inhibitors / K. Bell, M. Sunose, K. Ellard et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 16. – P. 5257-5263.

59. Selectivity Enhancement Arising from Interactions at the PI3K Unique Pocket / Y. Jeong, J. Lee, Y. Lee et al. // *Chemmedchem.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 1379-1383.

60. Discovery and *in Vivo* Evaluation of Dual PI3K β/δ Inhibitors / F.G. L. de Turiso, Y. Shin, M. Brown et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 17. – P. 7667-7685.

61. *N*-Phenyl-4-hydroxy-2-quinolone-3-carboxamides as selective inhibitors of mutant H1047R phosphoinositide-3-kinase (PI3K α) / D.A. Sabbah, N.A. Simms, W. Wang et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 17. – P. 7175-7183.

62. Synthesis and biological evaluation of new 5-benzylated 4-oxo-3,4-dihydro-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indoles as PI3K α inhibitors / A. Bruel, C. Loge, M.L. de Tauzia et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 57. – P. 225-233.

63. Discovery and SAR exploration of a novel series of imidazo[4,5-*b*]pyrazin-2-ones as potent and selective mTOR kinase inhibitors / D.S. Mortensen, S.M. Perrin-Ninkovic, R. Harris et al. // *Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, №22. – P. 6793-6799.

64. Synthesis and biological evaluation of novel 2-arylamino-3-(arylsulfonyl)quinoxalines as PI3K α inhibitors / P. Wu, Y. Su, X. Liu et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, № 11. – P. 5540-5548.

65. Discovery of novel 2-piperidinol-3-(arylsulfonyl)quinoxalines as phosphoinositide 3-kinase α (PI3K α) inhibitors/ P. Wu, Y. Su, X. Liu et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 9. – P. 2837-2844 .

66. Discovery of a Novel Series of Potent and Orally Bioavailable Phosphoinositide 3-Kinase γ Inhibitors / J.W. Leahy, C.A. Buhr, H.W. B. Johnson et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 5467-5482.

67. Synthesis and Biological Evaluation of Analogues of AKT (Protein Kinase B) Inhibitor-IV / Q. Sun, R. Wu, S. Cai et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1126-1139.

68. Development of Scalable Syntheses of Selective PI3K inhibitors / Q. Huang, P.F. Richardson, N.W. Sach et al. // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 556-564.

69. Highly Selective and Potent Thiophenes as PI3K Inhibitors with Oral Antitumor Activity / K. K. C. Liu, J. Zhu, G.L. Smith et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 2, № 11. – P. 809-813.

70. Novel pyrazolo[1,5-*a*]pyridines as p110 α -selective PI3 kinase inhibitors: Exploring the benzenesulfonylhydrazide SAR / J.D. Kendall, A.C. Giddens, K.Y. Tsang et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 58-68.

71. Yan, R. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential immunosuppressive agents / R. Yan, Z.-M. Zhang, X.-Y. Fang, Y. Hu, H.-L. Zhu // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 4. – P. 1373-1379.

72. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential immunosuppressive agents / Z.-M. Zhang, X.-W. Zhang, Z.-Z. Zhao et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 10. – P. 3359-3367.

73. Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives based on Vanillic acid as potential immunosuppressive agents / J.-F. Tang, X.-H. Lv, X.-L. Wang et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 14. – P. 4226-4236.

74. New thiazole carboxamides as potent inhibitors of Akt kinases / S.H. Chang, Z. Zhang, X.X. Zhuang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 1208-1212.

75. Development of isoform selective PI3-kinase inhibitors as pharmacological tools for elucidating the PI3K pathway / I. Bruce, M. Akhlaq, G.C.

Bloomfield et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, №17. – P. 5445-5450.

76. Discovery and optimization of a series of 2-aminothiazole-oxazoles as potent phosphoinositide 3-kinase γ inhibitors / Y. Oka, T. Yabuuchi, Y. Fujii et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 24. — P. 7534-7538.

77. Structure-based design of thienobenzoxepin inhibitors of PI3-kinase / S.T. Staben, M. Siu, R. Goldsmith et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 13. – P. 4054-4058.

78. Antitumor Activity of ZSTK474, a New Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor / S.-i. Yaguchi, Y. Fukui, I. Koshimizu et al. // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98, № 8. – P. 545-556.

79. Bis(morpholino-1,3,5-triazine) Derivatives: Potent Adenosine 5'-Triphosphate Competitive Phosphatidylinositol-3-kinase/Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: Discovery of Compound 26 (PKI-587), a Highly Efficacious Dual Inhibitor / A.M. Venkatesan, C.M. Dehnhardt, E. Delos Santos et al. // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, №6. – P. 2636-2645.

80. (a) Antitumor Efficacy of PKI-587, a Highly Potent Dual PI3K/mTOR Kinase Inhibitor / R. Mallon, L.R. Feldberg, J. Lucas et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 3193-3203.

81. PKI-587 and Sorafenib Targeting PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf/MAPK Pathways Synergistically Inhibit HCC Cell Proliferation / R. Gedaly, P. Angulo, J. Hundley et al. // *J. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 176, № 2. – P. 542-548.

82. Synthesis and Aromatase-Inhibitory Activity of Imidazolyl-1, 3, 5-triazine Derivatives / T. Matsuno, M. Kato, Y. Tsuchida et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1997. – Vol. 45, № 2. – P. 291-296.

83. Discovery of triazine-benzimidazoles as selective inhibitors of mTOR / E.A. Peterson, P.S. Andrews, X. Be et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 7. – P. 2064-2070.

84. Identification of 2-oxatriazines as highly potent pan-PI3K/mTOR dual inhibitors / C.M. Dehnhardt, A.M. Venkatesan, Z.C. Chen et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 16. – P. 4773-4778.

85. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Analogues of the Pan Class I Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitor 2-(Difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1*H*-benzimidazole (ZSTK474) / G.W. Rewcastle, S.A. Gamage, J.U. Flanagan et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 20. – P. 7105-7126.

86. Selective Class I Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitors: Optimization of a Series of Pyridyltriazines Leading to the Identification of a Clinical Candidate, AMG 511 / M.H. Norman, K.L. Andrews, Y.X.Y. Bo et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 17. – P. 7796-7816.

87. Discovery and optimization of potent and selective imidazopyridine and imidazopyridazine mTOR inhibitors / E.A. Peterson, A.A. Boezio, P.S. Andrews et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 15. – P. 4967-4974.

88. Synthesis and structure–activity relationships of dual PI3K/mTOR inhibitors based on a 4-amino-6-methyl-1,3,5-triazine sulfonamide scaffold / R.P. Wurz, L.B. Liu, K. Yang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 17. – P. 5714-5720.

89. Liphagal, a Selective Inhibitor of PI3 Kinase α Isolated from the Sponge *Aka coralliphaga*: Structure Elucidation and Biomimetic Synthesis / F. Marion, D.E. Williams, B.O. Patrick et al. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 2. – P. 321-324.

90. Enantioselective Total Synthesis of the Selective PI3 Kinase Inhibitor Liphagal / E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez et al. // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 20. – P. 4450-4453.

91. Synthesis of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitory Analogues of the Sponge Meroterpenoid Liphagal / A.R. Pereira, W.K. Strangman, F. Marion et al. // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 24. – P. 8523-8533.

92. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Ring-Opened 17-Hydroxywortmannins: Potent Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitors with Improved

Properties and Anticancer Efficacy / A. Zask, J. Kaplan, L. Toral-Barza et al. // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 5. – P. 1319-1323.

93. Hybrid Inhibitors of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) and the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR): Design, Synthesis, and Superior Antitumor Activity of Novel Wortmannin–Rapamycin Conjugates / S. Ayralkaloustian, J. Gu, J. Lucas et al. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 53, №1. – P. 452-459.

94. Synthesis and Characterization of a Novel Prostate Cancer-Targeted Phosphatidylinositol-3-kinase Inhibitor Prodrug / D. Baiz, T.A. Pinder, S. Hassan et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 18. – P. 8038-8046.

95. Tai, W. Development of a Peptide–Drug Conjugate for Prostate Cancer Therapy / W. Tai, R.S. Shukla, B. Qin, B. Li, K. Cheng // *Mol. Pharm.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 901-912.

96. Prodrug Strategy for PSMA-Targeted Delivery of TGX-221 to Prostate Cancer Cells / Y. Zhao, S. Duan, X. Zeng et al. // *Mol. Pharm.* – 2012. – Vol. 9, № 6. – P. 1705-1716.