



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **109878**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2011 15546</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Рен Пінгда (US),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>15.07.2010</b>		<b>Ліу Йі (US),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>26.10.2015</b>		<b>Вілсон Трой Едвард (US),</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>12/503,776</b>		<b>Лі Ляншен (US),</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>15.07.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ІНТЕЛЛІКІНЕ ЛЛК,</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		10931 North Torrey Pines Road, Suite 103, La Jolla, CA 92037, United States of America (US)
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.04.2012, Бюл.№ 7</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>26.10.2015, Бюл.№ 20</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 20080032960 A1, 07.02.2008
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/US2010/002020, 15.07.2010</b>		US 20060276470 A1, 07.12.2006
			WO 2009088986 A1, 16.07.2009
			WO 2011146882 A1, 24.11.2011

**(54) ПОХІДНІ ІЗОХІНОЛІНОНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ (ВАРІАНТИ)**

**(57) Реферат:**

У цьому документі описані хімічні об'єкти, що модулюють активність РІЗ-кінази, фармацевтичні композиції, що містять ці хімічні об'єкти, й застосування цих хімічних об'єктів для лікування захворювань і станів, пов'язаних з активністю РІЗ-кінази.

**UA 109878 C2**



Дана заявка заявляє про пріоритет попередньої заявки на патент США № 12/503776, поданої 15 липня 2009 року, що частково є продовженням Міжнародної заявки № PCT/US09/00038, поданої 5 січня 2009 року й Міжнародної заявки № PCT/US09/00042, поданої 5 січня 2009 року, кожна з яких заявляє про пріоритет попередніх заявок на патент США №№ 61/009971, поданої 4 січня 2008 року, 61/194294, поданої 26 вересня 2008 року й 61/201146, поданої 5 грудня 2008 року. Всі вищезгадані заявки на патент включені в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі для всіх цілей.

#### РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Активність клітин може регулюватися зовнішніми сигналами, що стимулюють або інгібують внутрішньоклітинні події. Процес, у результаті якого стимулюючі або інгібуючі сигнали передаються в клітину й усередині її для виклику внутрішньоклітинної реакції, згадується як сигнальна трансдукція. За останні десятиліття було знайдено пояснення каскадам подій сигнальної трансдукції й установлено, що вони відіграють центральну роль у безлічі біологічних реакцій. Установлено, що дефекти різних компонентів шляхів сигнальної трансдукції беруть участь у величезній кількості захворювань, включаючи численні форми раку, запальні порушення, метаболічні розлади, судинні й нейронні порушення (Gaestel et al. Сучасна медична хімія (2007) 14:2214-2234).

Кінази являють собою клас важливих сигнальних молекул. Кінази можна віднести, головним чином, до протеїнкіназ і ліпідкіназ, а деякі кінази мають двоїсту специфічність. Протеїнкінази є ферментами, які фосфорилують інші білки й/або самих себе (тобто аутофосфорилування). Протеїнкінази можуть бути віднесені, головним чином, до трьох основних груп на основі їх субстратного застосування: тірозинкінази, які переважно фосфорилують субстрати на тірозинових залишках (напр., erb2, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, src, abl), серин/ треонін-кінази, які переважно фосфорилують субстрати на залишках серину й/або треоніну (напр., mTORC1, mTORC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt), і кінази подвійної специфічності, які фосфорилують субстрати на залишках тіроzinу, серину й/або треоніну.

Ліпідкінази є ферментами, які каталізують фосфорилування ліпідів. Ці ферменти й фосфорильовані ліпіди, що утворюються, й ліпід-похідні біологічно активні органічні молекули беруть участь у багатьох різних фізіологічних процесах, включаючи проліферацію, міграцію, адгезію й диференціацію. Визначені ліпідкінази є мембранозв'язувальними й каталізують фосфорилування ліпідів, що містяться в клітинних мембранах або зв'язаних з ними. Приклади таких ферментів включають фосфоїнозитид-кінази (такі як PI3-кінази, PI4-кінази), діацилгліцерин-кінази й сфінгозин-кінази.

Сигнальний шлях фосфоїнозитид 3-кіназ (PI3K) є однією з найбільш високомутуваних систем ракових захворювань людини. Сигналізація PI3K також є ключовим фактором у багатьох інших захворюваннях людини. Сигналізація PI3K входить у число багатьох хворобливих станів, включаючи алергійний контактний дерматит, ревматоїдний артрит, остеоартроз, запальні захворювання кишечника, хронічні обструктивні захворювання легенів, псоріаз, розсіяний склероз, астму, розлади, пов'язані із дрифтерами ускладненнями й запальними ускладненнями серцевосудинної системи, такі як гострий коронарний синдром.

PI3K також є членами унікального й консервативного сімейства внутрішньоклітинних ліпідкіназ, які фосфорилують групу 3'-ОН на фосфатиділінозитолах або фосфоїнозотидах. Сімейство PI3K включає 15 кіназ із різною субстратною специфічністю, схемами експресії й способами регуляції (Katso et al., 2001). Клас I PI3K (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$  і p110 $\gamma$ ) звичайно активується тірозинкіназами або рецепторами, пов'язаними з G-білком для вироблення PIP3, що стосується наступних ефекторів, таких як ефектори шляху Akt/PDK1, mTOR, кінази сімейства Tec і ГТФази сімейства Rho. Кінази PI3 класів II і III відіграють ключову роль у внутрішньоклітинній міграції за допомогою PI(3)P і PI(3,4)P2. PIKK є протеїнкіназами, що контролюють клітинний ріст (mTORC1) або контролюючими геномну цілісність (ATM, ATR, DNA-PK і hSmg-1).

Дельта ( $\delta$ ) ізоформа PI3K класу I бере участь, зокрема, у ряді захворювань і біологічних процесів. PI3K  $\delta$  експресується, в основному, у гематопоетичних клітинах, включаючи лейкоцити, такі як Т-клітини, дендровидні клітини, нейтрофіли, мастоцити, В-клітини й макрофаги. PI3K  $\delta$  повністю задіяна у функціях імунної системи ссавців, таких як функція Т-клітин, активація В-клітин, активація мастоцитів, функція дендровидних клітин і активність нейтрофілів. За рахунок її загальної ролі у функціонуванні імунної системи, PI3K  $\delta$  також бере участь у ряді захворювань, пов'язаних з небажаною імунною реакцією, таких як алергійні реакції, запальні захворювання, опосередковане запалення кровоносних судин, ревматоїдний артрит, аутоімунні захворювання, такі як волчанка, бронхіальна астма, емфізема легенів і інші респіраторні захворювання. Інші PI3K класу I, що беруть участь у функціонуванні імунної

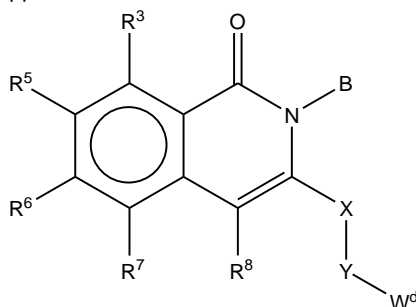
системи, включають PI3K  $\gamma$ , які відіграють важливу роль у лейкоцитній сигналізації й викликають запалення, ревматоїдний артрит, аутоimmunні захворювання, такі як волчанка.

Наступні медіатори шляху сигнальної трансдукції PI3K включають Akt і мішень рапаміцин в клітинах ссавців (mTOR). Akt володіє гомологічним доменом plckstrin (PH), який зв'язує PIP<sub>3</sub>, приводячи до активації Akt-кінази. Akt фосфорилує багато субстратів і є центральним наступним ефектором PI3K для різноманітних клітинних реакцій. Однією важливою функцією Akt є посилення активності mTOR за допомогою фосфорилування TSC2 і інших механізмів. mTOR є серин-треонін-кіназою, пов'язаною з ліпід-кіназами сімейства PI3K. mTOR бере участь у багатьох біологічних процесах, включаючи клітинний ріст, клітинну проліферацію, клітинну рухливість і виживання. Разрегуляція шляху mTOR відзначений у різних типах раку. mTOR є багатофункціональною кіназою, що інтегрує фактор росту й сигнали живильних речовин для регуляції трансляції білків, засвоєння живильних речовин, аутофагії й мітохондріальної функції.

Тому кінази, особливо PI3K, є основними мішенями для розробки ліків. Зберігається необхідність в інгібіторах PI3K, придатних для розробки ліків. Цей винахід спрямований на задоволення цієї необхідності й має відносну перевагу, у тому числі пропонуючи нові класи інгібіторів кіназ.

#### СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

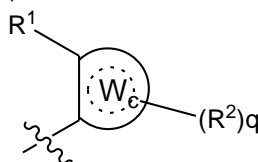
В одному аспекті цього винаходу представлені сполуки формули I, зображеної нижче, або їх фармацевтично прийнятні солі, де



#### Формула I

$W_d$  є гетероциклоалкілом, арилом або гетероарилом;

B є алкілом або групою формули II;



#### Формула II

де  $W_c$  є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, а q є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4;

X відсутній або є  $-(CH(R^9))_z-$ , і z є цілим числом, рівним 1;

Y відсутній або є  $-N(R^9)-$ ;

$R^1$  є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, алкокси, амідом, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано або нітро;

$R^2$  є алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, аміно, гало, ціано, гідроксі або нітро;

$R^3$  є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі, нітро, арилом або гетероарилом

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  незалежно є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі або нітро; і

кожний з  $R^9$  незалежно є воднем, алкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом.

У деяких варіантах втілення винаходу X відсутній або є  $-(CH(R^9))_z-$  і z є цілим числом, рівним 1. У деяких варіантах втілення винаходу X відсутній. У деяких варіантах втілення винаходу X є  $-(CH(R^9))_z-$  і z є цілим числом, рівним 1. У деяких варіантах втілення винаходу X є  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)-$  або  $-CH(CH_3)-$ .

У деяких варіантах втілення винаходу Y відсутній або є  $-N(R^9)-$ . У деяких варіантах втілення винаходу Y відсутній. У деяких варіантах втілення винаходу Y є  $-N(R^9)-$ . У деяких варіантах втілення винаходу Y є  $-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$  або  $-N(CH_2CH_3)-$ .

У деяких варіантах втілення винаходу X відсутній або є  $-(CH(R^9))_z-$ ,  $z$  є цілим числом, рівним 1, і Y відсутній або є  $-N(R^9)-$ . У деяких варіантах втілення винаходу X відсутній і Y є  $-N(R^9)-$ . У деяких варіантах втілення винаходу Y відсутній і X є  $-(CH(R^9))_z-$ , де  $z$  є цілим числом, рівним 1. У деяких варіантах втілення винаходу присутні й X, і Y.

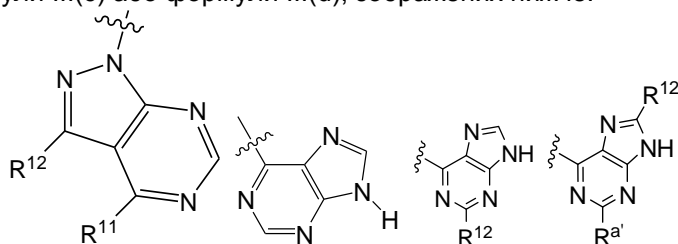
Наприклад, у деяких варіантах сполук формули I, якщо присутні X і Y, то Y є  $-NH-$  (напр., X є  $-(CH(R^9))_z-$  і Y є  $-NH-$ ). У деяких варіантах втілення винаходу X є  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)$  або  $-CH(CH_3)-$ , і Y є  $-NH-$ .

В інших варіантах сполук формули I, якщо присутні X і Y, то Y є  $-N(CH_3)-$  (напр., X є  $-(CH(R^9))_z-$  і Y є  $-N(CH_3)-$ ). У деяких варіантах втілення винаходу X є  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)$  або  $-CH(CH_3)-$ , і Y є  $-N(CH_3)-$ .

В інших варіантах сполук формули I, якщо присутні X і Y, то Y є  $-N(CH_2CH_3)-$  (напр., X є  $-(CH(R^9))_z-$  і Y є  $-N(CH_2CH_3)-$ ). У деяких варіантах втілення винаходу X є  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)$  або  $-CH(CH_3)-$  і Y є  $-N(CH_2CH_3)-$ .

У деяких варіантах втілення винаходу група X-Y є  $-CH_2-N(CH_3)$ ,  $-CH_2-N(CH_2CH_3)$ ,  $-CH(CH_2CH_3)-NH-$  або  $-CH(CH_3)-NH-$ .

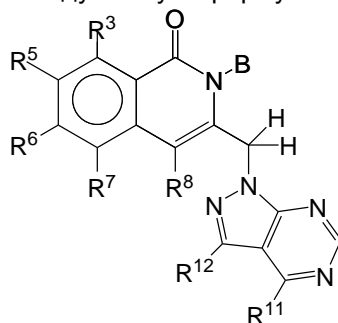
У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є піразолопіримідином формули III(a), або пурином формули III(b), формули III(c) або формули III(d), зображених нижче:



Формула III(a)    Формула III(b)    Формула III(c)    Формула III(d)

де  $R^{a'}$  формули III(d) є воднем, гало, фосфатом, сечовиною, карбонатом, аміно, алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероалкілом або гетероциклоалкілом;  $R^{11}$  формули III(a) є H, алкілом, гало, аміно, амідом, гідроксі або алкоксі, і  $R^{12}$  формули III(a), формули III(c) або формули III(d) є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є піразолопіримідином формули III(a), де  $R^{11}$  є H, алкілом, гало, аміно, амідом, гідроксі або алкоксі, і  $R^{12}$  є ціано, аміно, карбоною кислотою або амідом.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I має структуру формули IV:

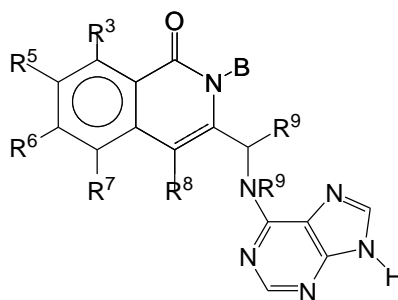


Формула IV

де  $R^{11}$  є H, алкілом, гало, аміно, амідом, гідроксі або алкоксі, і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I має структуру формули IV, де  $R^{11}$  є H, алкілом, гало, аміно, амідом, гідроксі або алкоксі, і  $R^{12}$  є ціано, аміно, карбоною кислотою або амідом.

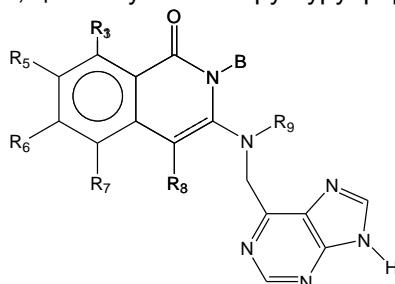
У деяких варіантах втілення сполуки формули IV  $R^{11}$  є аміно. У деяких варіантах втілення сполуки формули IV  $R^{12}$  є алкілом, алкенілом, алкінілом, гетероарилом, арилом або гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення сполуки формули IV  $R^{12}$  є ціано, аміно, карбоною кислотою, амідом, моноциклічним гетероарилом або біциклічним гетероарилом.

У деяких варіантах сполуки формули I, ця сполука має структуру формули V:



Формула V

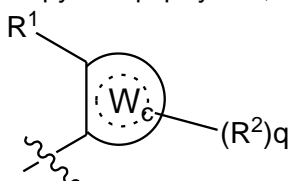
У деяких варіантах формули V,  $NR^9$  є  $-N(CH_2CH_3)CH_2-$  або  $N(CH_3)CH_2-$ .  
У деяких варіантах формули I, ця сполука має структуру формули VI:



Формула VI

У деяких варіантах сполуки формули VI,  $R^3$  є  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-Cl$  або  $-F$ , і  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , і  $R^8$  незалежно є воднем.

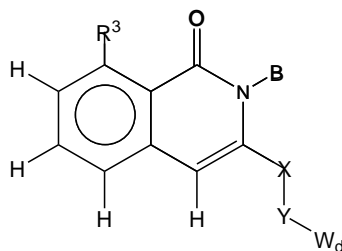
У деяких варіантах формули VI B є групою формули II;



Формула II

де  $W_c$  є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, і  $q$  є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4.

В іншому аспекті цього винаходу сполука і її фармацевтично прийнятні солі мають структуру формули I-1, де:



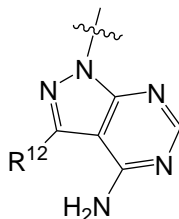
Формула I-1

B є групою формули II;

де  $W_c$  в B є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, і  $q$  є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4;

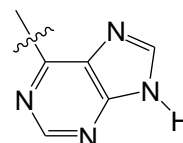
X відсутній або є  $-(CH(R^9))_z-$ , і  $z$  є цілим числом, рівним 1;

Y відсутній або є  $-N(R^9)-$ ;



якщо Y відсутній, то  $W_d$  є:

$R^1$  є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, алкокси, амідом, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано або нітро;



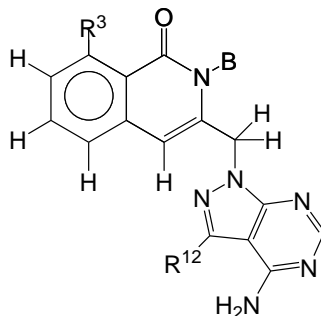
, або, якщо Y є присутнім, то  $W_d$  є:

$R^2$  є алкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкоксі, аміно, гало, ціано, гідроксі або нітро;

$R^3$  є воднем, алкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкоксі, амідом, аміно, ацилом, ацилоксі, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі, нітро, арилом або гетероарилом;

кожний з  $R^9$  незалежно є воднем,  $C_1$ - $C_{10}$ алкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом; і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкинілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом.

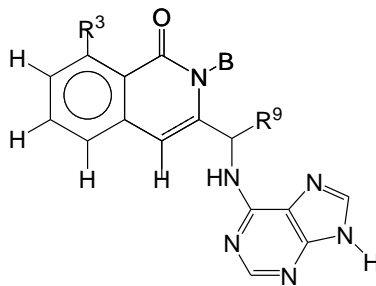
У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 має структуру формули IV-A:



Формула IV-A

У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули IV-A  $R^{12}$  є заміщеним бензоксазолом.

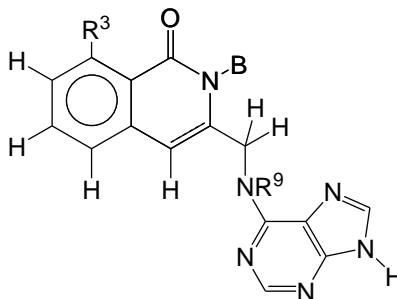
У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 має структуру формули V-A:



Формула V-A

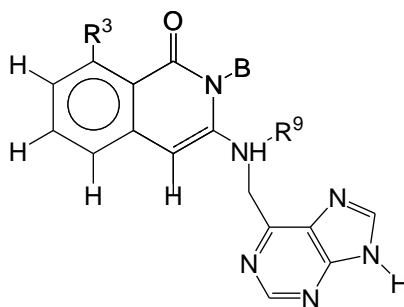
У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 має структуру формули IV-A або формули V-A.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 має структуру формули V-B:



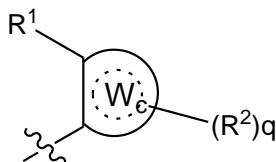
Формула V-B

У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 має структуру формули VI-A:



Формула VI-A

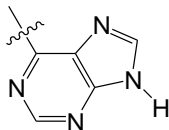
У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 є сполукою, де В є групою формули II;



Формула II

де  $W_c$  є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом;  $q$  є цілим числом, рівним 0 або 1;  $R^1$  є воднем, алкілом або гало;  $R^2$  є алкілом або гало; і  $R^3$  є воднем, алкілом або гало. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо обоє X і Y присутні, то Y є  $-NH-$ . В інших варіантах втілення винаходу  $R^3$  є  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-Cl$  або  $-F$ . В інших варіантах втілення винаходу  $R^3$  є метилом або хлором. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  є галоалкілом. Наприклад,  $R^3$  є  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$  або  $-CHF_2$ .

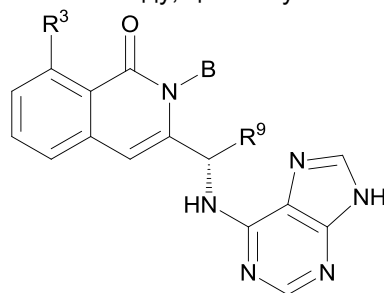
У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 X є  $-(CH(R^9))_z-$ , де  $R^9$  є метилом і  $z=1$ ; і



Wd є

В інших варіантах сполуки формули I або формули I-1, сполука переважно перебуває в (S)-стереохімічній конфігурації.

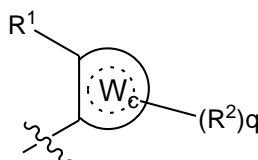
В інших варіантах сполуки цього винаходу, ця сполука має структуру формули V-A2:



Формула V-A2

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

В є групою формули II:



Формула II

де  $W_c$  є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом;

$q$  є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^1$  є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, алкоксі, амідом, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано або нітро;

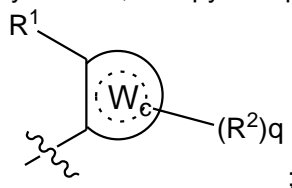
$R^2$  є алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкоксі, аміно, гало, ціано, гідроксі або нітро;



$R^3$  є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкоксі, амідом, аміно, ацилом, ацилоксі, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі, нітро, арилом або гетероарилом; і

кожний з  $R^9$  незалежно є воднем, алкілом або гетероциклоалкілом.

У деяких варіантах сполуки формули V-A2, В є групою формули II:



Формула II

де  $W_c$  є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом;

$q$  є цілим числом, рівним 0 або 1;

$R^1$  є воднем, алкілом або гало;

$R^2$  є алкілом або гало; і

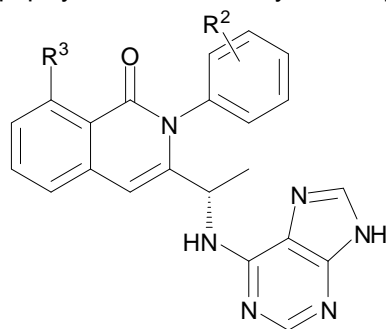
$R^3$  є воднем, алкілом або гало.

Наприклад,  $W_c$  є арилом, таким як феніл. Альтернативно,  $W_c$  є циклопропілом. У деяких випадках  $W_c$  є заміщеним, щонайменше, одним з  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-Cl$  або  $-F$ .

У деяких варіантах сполуки формули V-A2,  $R^3$  є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкоксі, амідом, аміно, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі або нітро. Наприклад,  $R^3$  є  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-Cl$  або  $-F$ . У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  є  $-CH_3$  або  $-Cl$ . В інших варіантах втілення винаходу  $R^3$  є галоалкілом. Наприклад,  $R^3$  є  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$  або  $-CHF_2$ .

У деяких варіантах сполуки формули V-A2,  $R^9$  є  $-CH_3$ . В інших варіантах втілення винаходу  $R^9$  є  $-CH_2-CH_3$ .

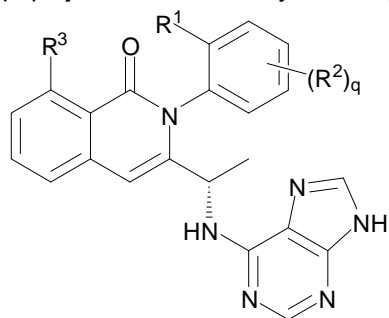
У деяких варіантах сполуки формули V-A2 ця сполука має формулу:



або її фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є  $-H$ .

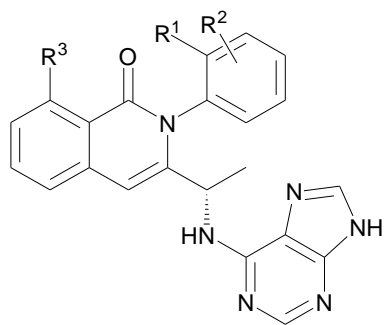
В деяких варіантах сполуки формули V-A2 ця сполука має формулу:



та її стереоізомери й фармацевтично прийнятні солі.

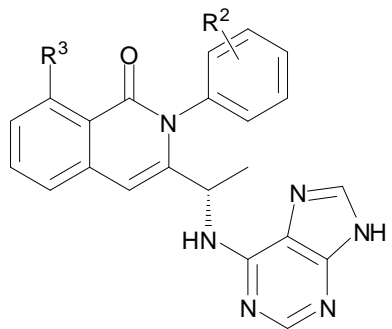
У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибрані із групи, що складається з водню й гало.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука має формулу:



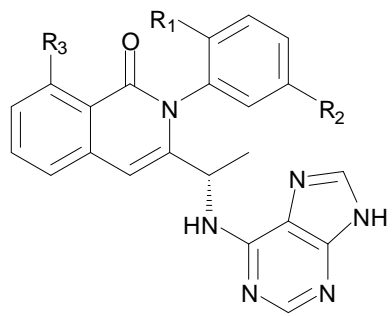
або її фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є  $-H$ , напр., формули:



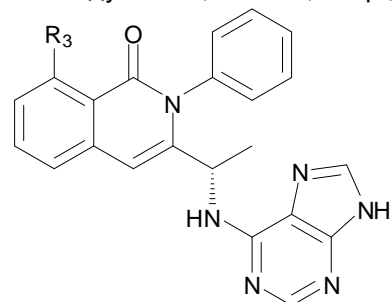
5 або її фармацевтично прийнятними солями.

У деяких варіантах втілення винаходу  $q$  дорівнює 1, і  $R^2$  перебуває в мета-положенні, напр., формули:



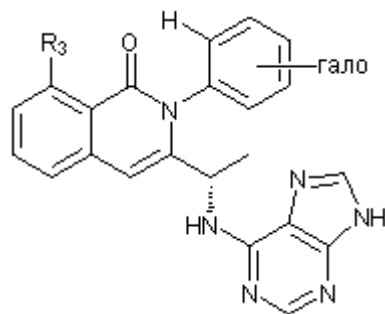
або її фармацевтично прийнятних солей.

10 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є  $H$ , і  $R^2$  є  $H$ , напр., формули:



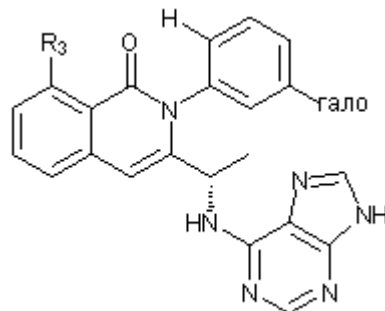
або її фармацевтично прийнятними солями.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є  $H$ ,  $q$  дорівнює 1, і  $R^2$  є гало (напр., фтор) формули:



або її фармацевтично прийнятними солями.

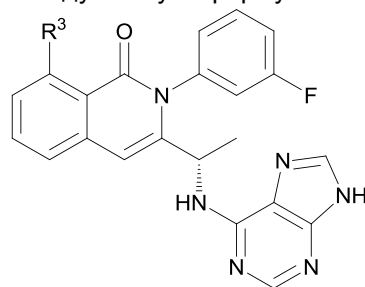
У деяких варіантах фторо R<sup>1</sup> є H, а дорівнює 1, і R<sup>2</sup> є гало (напр., фторо) у мета-положенні, напр., формули:



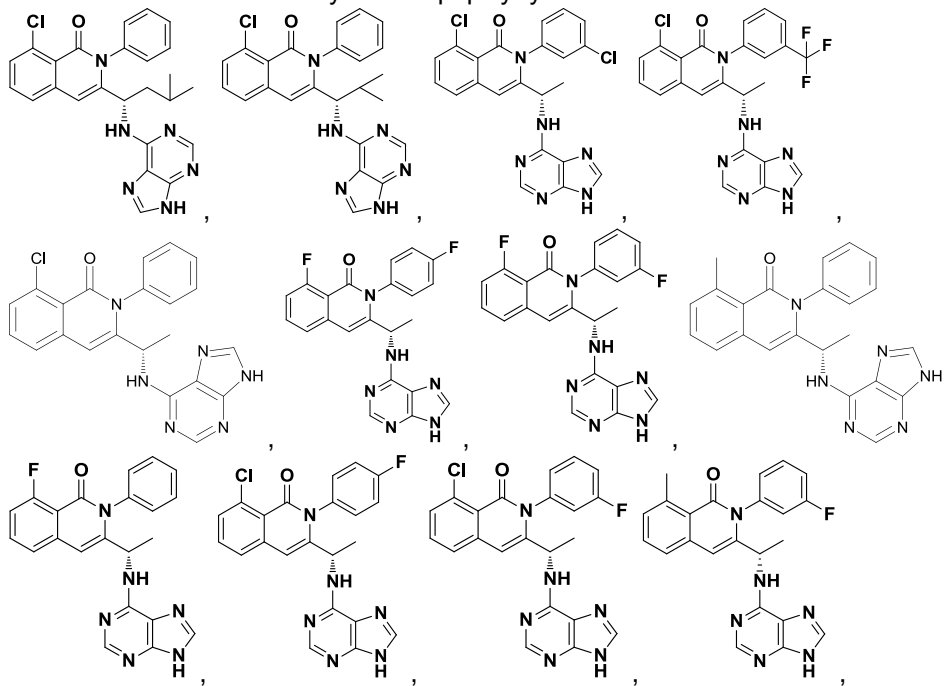
5

або її фармацевтично прийнятними солями.

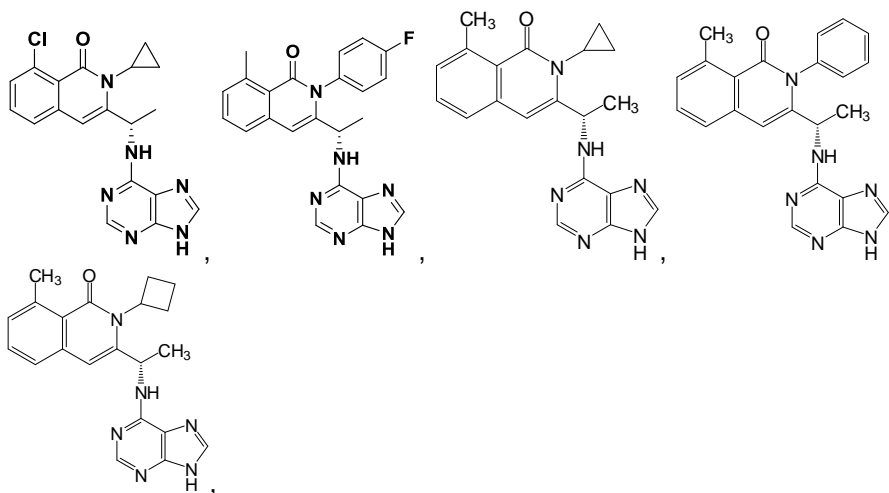
В інших варіантах втілення винаходу сполука формули V-A2 має формулу:



В інших аспектах сполука має формулу:



10



або її фармацевтично прийнятними солями.

В іншому аспекті цього винаходу представлена фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій і одну або більше сполук кожної із представлених тут формул, включаючи, не обмежуючись, формули I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI і VI-A. У деяких варіантах втілення винаходу композиція перебуває в рідкій, твердій напівтвердій, гелеподібній або аерозольній формі.

В іншому аспекті цього винаходу представлено спосіб інгібування фосфатиділінозитол-3-кінази (PI3 кінази), що включає: взаємодію PI3 кінази з ефективною кількістю однієї або більше сполук, описаних у цьому документі. Наприклад, етап взаємодії включає використання однієї або більше сполук кожної із представлених у цьому документі формул, включаючи, не обмежуючись, формули I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI і VI-A. У деяких варіантах втілення винаходу етап взаємодії включає контакт клітини, що містить зазначену PI3 кіназу. У деяких варіантах цього способу інгібування має місце у пацієнта, що страждає порушенням, пов'язаним з дисфункцією одного або більше типів PI3 кіназ. Деякі типові захворювання, що включають дисфункцію одного або більше типів PI3 кіназ, вибрані із групи, що включає аутоімунні захворювання, ревматоїдний артрит, респіраторне захворювання, алергійні реакції й різні типи раку. За необхідності, сполука, використовувана в цьому способі, має структуру формули IV, де R<sup>11</sup> є аміно, а R<sup>12</sup> є заміщеним фенолом.

У деяких варіантах цього способу інгібування має місце у пацієнта, що страждає ревматоїдним артритом або респіраторним захворюванням, і де сполука має структуру формули IV, і де R<sup>11</sup> є аміно, а R<sup>12</sup> є біциклічним гетероарилом.

У деяких варіантах втілення винаходу спосіб включає введення пацієнтові другого терапевтичного засобу.

В іншому аспекті цього винаходу представлений спосіб лікування захворювання, що проявляє небажану імунну реакцію. Спосіб включає етап введення пацієнтові, що потребує цього, однієї або більше сполук, описаних у цьому документі, включаючи сполуки формули I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI і/або VI-A, у кількості, що є ефективним для поліпшення зазначеної небажаної імунної реакції. У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше сполук інгібує активацію В-клітин, незалежну від Т-клітин, що підтверджено зниженням вироблення анти-TNP IgG3, щонайменше, у п'ять разів при введенні досліджуваній тварині в дозуванні, меншому, ніж 30 мг/кг двічі в день.

У деяких варіантах втілення винаходу захворювання, що лікується, пов'язане з пухлиною або боєм у суглобах пацієнта. Цей спосіб може бути ефективним для поліпшення одного або більше симптомів ревматоїдного артриту, що підтверджено зниженням середнього діаметра суглоба, щонайменше, на 10 %, через 17 днів і/або зниженням діаметра щиколотки, щонайменше, на 5-10 % або більше, через кілька днів або кілька тижнів лікування, включаючи, наприклад, зменшення діаметра щиколотки, щонайменше, на 5 % через 7 днів лікування. В іншому варіанті втілення винаходу небажана імунна реакція підтверджується збільшенням вироблення колагенових антитіл анти-типу II, а використання одного або більше вищевказаних сполук знижує рівень сироваткового колагену анти-типу II при ED50 менш, ніж близько 10 мг/кг.

#### ВКЛЮЧЕННЯ ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

Всі публікації, патенти й заявки на патенти, згадані в цьому описі, є включеними в цю заявку шляхом посилання в тому ж обсязі, як якщо кожна окрема публікація, патент або заявка на патент були б зазначені конкретно й окремо для включення шляхом посилання.

## КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Далі в прикладеній патентній формулі докладно викладені нові особливості цього винаходу. Для кращого розуміння особливостей і переваг цього винаходу нижче наведено детальний опис, що представляє додаткові ілюстративні варіанти втілення винаходу, у яких

використовуються принципи цього винаходу, і супровідні фігури, де:

На Фігурі 1 відображений типовий протокол виміру незалежного від Т-клітин вироблення TNP-специфічних антитіл *in vivo*.

На Фігурі 2 представлено кратне зниження TNP-специфічної реакції IgG3 на антигени, отримане від сполук 7 і 53 формули IV у порівнянні з контрольним носієм, при оральному введенні.

На Фігурі 3 представлено доза-залежний вплив щоденного дворазового орального введення сполуки 53 формули IV на зниження росту діаметра щиколотки залежно від часу в моделі колаген-індукованого артриту, що розвивається, на пацюках. Також представлені результати, отримані в контрольних пацюків без артриту, контрольних пацюків з артритом, яким вводили негативний носій, і контрольних пацюків з артритом, які двічі в день проходили лікування метотрексатом.

На Фігурі 4 представлена доза-залежний вплив сполук 7 і 53 формули IV на поліпшення гістопатології щиколотки при введенні в модель колаген-індукованого артриту, що розвивається, на пацюках. Також представлені результати, отримані в контрольних пацюків з артритом, яким вводили негативний контрольний носій або метотрексат.

На Фігурі 5 представлено доза-залежний вплив сполук 7 і 53 формули IV на поліпшення гістопатології коліна при введенні в модель колаген-індукованого артриту, що розвивається, на пацюках. Також представлені результати, отримані в контрольних пацюків з артритом, яким вводили негативний контрольний носій або позитивний контрольний метотрексат.

На Фігурі 6 представлено доза-залежний вплив сполук 7 і 53 формули IV на зниження рівня колагенових антитіл анти-типу II *in vivo* при введенні в модель колаген-індукованого артриту, що розвивається, на пацюках. Також представлені результати, отримані в пацюків з артритом, яким вводили негативний контрольний носій або метотрексат.

На Фігурі 7 представлено доза-залежний вплив сполуки 7 формули IV на поліпшення гістопатології щиколотки при введенні в модель колаген-індукованого артриту, що розвивається, на пацюках. Також представлені результати, отримані в пацюків з артритом, яким вводили контрольний носій, і в пацюків з артритом, що одержували метотрексат.

На Фігурі 8 представлено доза-залежний вплив щоденного введення сполуки 53 формули IV на поліпшення гістопатології щиколотки при введенні в модель устояного колаген-індукованого артриту на пацюках. Також представлені результати, отримані в пацюків з артритом, яким вводили контрольний носій, і в пацюків з артритом, що одержували Енбрел.

На Фігурі 9 представлена доза-залежний вплив щоденного дворазового введення сполуки 53 формули IV на поліпшення гістопатології щиколотки при введенні в модель усталеного колаген-індукованого артриту на пацюках. Також представлені результати, отримані в пацюків з артритом, яким вводили контрольний носій, і пацюків з артритом, що одержували Енбрел.

На Фігурі 10 представлено доза-залежний вплив сполуки 53 формули IV на збільшення середнього об'єму у лап у моделі ад'ювант-індукованого артриту.

На Фігурі 11 представлено вплив сполуки 53 на середню вагу пацюків залежно від часу в моделях ад'ювант-індукованого артриту пацюків.

На Фігурі 12 представлено вплив сполуки 292 ("Cpd-A") формули V-A2 на зниження росту діаметра щиколотки залежно від часу на моделях колаген-індукованого артриту, що розвивається, на пацюках.

На Фігурі 13 представлено вплив сполуки 292 ("Cpd-A") формули V-A2 на гістопатологію щиколотки на моделях устояного колаген-індукованого артриту пацюків.

На Фігурі 14 представлено вплив сполуки 292 ("Cpd-A") формули V-A2 на зниження росту діаметра щиколотки залежно від часу на моделях ад'ювант-індукованого артриту пацюків.

На Фігурі 15 представлено вплив сполуки 292 ("Cpd-A") формули V-A2 на вповільнення загального припливу лейкоцитних нейтрофілів, викликаного ліпосахаридами, на моделях ліпосахарид-індукованого запалення легких пацюків.

На Фігурі 16 представлено вплив сполуки 292 ("Cpd-A") формули V-A2 на вповільнення припливу еозинофілів на моделях алергійного овальбумін-індукованого запалення легенів у пацюків.

На Фігурі 17 представлено вплив сполуки 200 ("Cpd-B") формули V-A2 на зниження росту діаметра щиколотки залежно від часу на моделях колаген-індукованого артриту, що розвивається, пацюків.

На Фігурі 18 представлено вплив сполуки 270 ("Cpd-C") формули V-A2 на зниження росту діаметра щиколотки залежно від часу на моделях колаген-індукованого артриту, що розвивається, пацюків.

На Фігурі 19 представлено вплив сполуки 196 ("Cpd-D") формули V-A2 на зниження росту діаметра щиколотки залежно від часу на моделях колаген-індукованого артриту, що розвивається, пацюків.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Незважаючи на те, що в цьому документі показані й описані кращі варіанти втілення цього винаходу, фахівцям в даній галузі зрозуміло, що ці варіанти втілення винаходи представлені лише як приклади. Фахівцям в даній галузі зрозумілі численні варіанти, зміни й відхилення в рамках цього винаходу. Варто розуміти, що різні альтернативи варіантів втілення цього винаходу, описані в цьому винаході, можуть використовуватися в практиці цього винаходу. Мається на увазі, що прикладена формула винаходу визначає границі цього винаходу, і в такий спосіб охоплені способи й структури в цій формулі, а також їхні еквіваленти.

Якщо не визначене інше, всі технічні й наукові терміни, використовувані в цьому документі, мають те ж значення, що звичайно мається на увазі фахівцем в галузі, якої стосується даний винахід. Всі патенти й інші публікації, перелічені в цьому документі, включені тут шляхом посилання.

Використовувана в цьому описі й формулі винаходу єдина форма включає множинні форми, якщо з контексту явно не випливає зворотне.

Використовуваний у цьому документі термін "агент" або "біологічно активний агент" стосується біологічної, фармацевтичної або хімічної сполуки або її частини. Необмежуючі приклади включають прості або складні органічні або неорганічні молекули, пептиди, білки, олігонуклетоти, антитіла, похідні антитіл, фрагменти антитіл, похідні вітамінів, вуглеводи, токсини або хіміотерапевтичні сполуки. Можуть бути синтезовані різні сполуки, наприклад, маленькі молекули й олігомери (напр., олігопептиди й олігонуклеотиди), а також синтетичні органічні сполуки на основі різних структур ядра. Крім того, сполуки для скрінінгу можуть бути отримані з різних природних джерел, таких як рослинні або тваринні екстракти тощо. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що немає обмежень структурної природи агентів цього винаходу.

Термін "агоніст", використовуваний у цьому документі, стосується сполуки, що володіє здатністю ініціювати або підсилювати біологічну функцію цільового білка за рахунок інгібування активності або експресії цільового білка. Відповідно, термін "агоніст" визначається в контексті біологічної ролі цільового поліпептиду. Тоді як кращі агоністи даного винаходу специфічно взаємодіють (напр., зв'язуються) з мішенню, сполуки, що ініціюють або підсилюють біологічну активність цільового поліпептиду за рахунок взаємодії з іншими членами шляху сигнальної трансдукції, членом якої є цільовий поліпептид, також спеціально включені в це визначення.

Терміни "антагоніст" і "інгібітор" використовуються взаємозамінно й стосуються сполуки, що володіє здатністю інгібувати біологічну функцію цільового білка за рахунок інгібування активності або експресії цільового білка. Відповідно, терміни "антагоніст" і "інгібітори" визначаються в контексті біологічної ролі цільового білка. Тоді як кращі антагоністи цього винаходу специфічно взаємодіють (напр., зв'язуються) з мішенню, сполуки, що інгібують біологічну активність цільового білка за рахунок взаємодії з іншими членами шляху сигнальної трансдукції, членом якої є цільовий білок, також спеціально включені в це визначення. Краща біологічна активність, що інгібується антагоністом, пов'язана з розвитком, ростом або поширенням пухлини, або небажаної імунної реакції, що проявляється в аутоімунному захворюванні.

"Протираковий агент", "протираковий агент" або "хіміотерапевтичний агент" стосується будь-якого агента, придатного для лікування неопластичного стану. Один клас протиракових агентів включає хіміотерапевтичні засоби. "Хіміотерапія" означає введення раковому пацієнтові одного або більше хіміотерапевтичних ліків і/або інших засобів різними способами, включаючи внутрішньовенне, оральне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне, внутрішньоміхурове, підшкірне, трансдермальне, букальне або інгаляційне введення або у формі супозиторіїв.

Термін "клітинна проліферація" стосується явища, у якому кількість клітин змінюється в результаті розподілу. Цей термін також включає ріст клітин, у результаті якого змінюється морфологія клітин (напр., збільшений розмір), відповідно до проліферативного сигналу.

Терміни "спільне введення", "введення в комбінації з" і інші граматичні еквіваленти, використовувані в цьому документі, включають введення тварині двох або більше агентів, так що обоє агента й/або їхні метаболіти є присутніми в організмі тварини одночасно. Спільне введення включає одночасне введення в окремих композиціях, введення в різний час в окремих композиціях або введення в композиції, у якій присутні обоє агенти.

Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означає таку кількість сполуки, описаної в цьому документі, що є достатньою для дії в наміченому застосуванні, включаючи, але не обмежуючись, лікування захворювання, як визначено нижче. Терапевтично ефективна кількість може варіювати залежно від наміченого застосування (*in vitro* або *in vivo*), або пацієнта й хворобливого стану, що підлягає лікуванню, напр., ваги й віку пацієнта, серйозності хворобливого стану, способу введення й тощо., що легко може визначити фахівець у даній галузі. Цей термін також стосується дозування, що викликає конкретну реакцію в цільових клітинах, напр., зниження адгезії тромбоцитів і/або клітинної міграції. Конкретна доза варіює залежно від конкретно вибраної сполуки, режимів введення, можливості введення в комбінації з іншими сполуками, часу введення, тканини, у яку здійснюється введення, і фізичної системи доставки, що здійснює це введення.

Використовувані тут терміни "лікування" або "полегшення", або "поліпшення" використовуються взаємозамінно. Ці терміни стосуються підходу для одержання доброякісних або бажаних результатів, включаючи, але не обмежуючись, терапевтичну й/або профілактичну корисність. Під терапевтичною корисністю розуміється усунення або поліпшення протікання основного захворювання, що підлягає лікуванню. Також терапевтична корисність досягається при усуненні або поліпшенні одного або більше фізіологічних симптомів, пов'язаних з основним захворюванням, так що таке поліпшення спостерігається в пацієнта, незважаючи на те, що пацієнт усе ще хворий цим захворюванням. Для профілактичної корисності композиції можуть уводитися пацієнтові, що має ризик розвитку конкретного захворювання, або пацієнтові, у якого спостерігається один або більше фізіологічних симптомів захворювання, навіть якщо не був поставлений діагноз цього захворювання.

Термін "терапевтичний ефект", використовуваний у цьому документі, означає терапевтичну корисність і/або профілактичну корисність, як описано вище. Профілактичний ефект включає відстрочку або виключення виникнення захворювання або станів, відстрочку або виключення виникнення симптомів захворювання або станів, уповільнення, зупинку або реверсування розвитку захворювання або стани або будь-яка їхня комбінація.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, отриманих з різних органічних і неорганічних противоіонів, добре відомих у даній галузі. Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі можуть бути отримані з неорганічних і органічних кислот. Неорганічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту тощо... Органічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавелеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту тощо. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними й органічними основами. Неорганічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, гідроксиди натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію тощо. Органічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, первинні, вторинні й третинні аміни, заміщені аміни, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли тощо., зокрема, ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипроіламін і етаноламін. У деяких варіантах втілення винаходу фармацевтично прийнятна основно-адитивна сіль вибрана із солей амонію, калію, натрію, кальцію й магнію.

"Фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятний наповнювач" включає будь-який і всі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні й протигрибкові засоби, ізотонічні засоби й агенти вповільнення абсорбції тощо. Використання такого середовища й агентів для фармацевтично активних речовин є відомим даної галузі. За винятком випадків несумісності звичайного середовища або агента з активним компонентом, їхнє використання в терапевтичній композиції цього винаходу є передбаченим. Додаткові активні компоненти також можуть вводитися до складу композицій.

"Сигнальна трансдукція" є процесом, під час якого стимулюючі або інгібуючі сигнали передаються в клітину й усередині її для збудження внутрішньоклітинної реакції. Модулятор шляху сигнальної трансдукції стосується сполуки, що модулює активність одного або більше клітинних білків, що відповідають тому ж особливому шляху сигнальної трансдукції. Модулятор може збільшувати (агоніст) або придушувати (антагоніст) активність сигнальної молекули.

Термін "селективне інгібування" або "селективно інгібує" відносно біологічно активного агента стосується здатності цього агента селективно знижувати цільову сигнальну активність у

порівнянні з нецільовою сигнальною активністю, за рахунок прямої або непрямой взаємодії з мішенню.

Термін "B-ALL", використовуваний у цьому документі, стосується В-клітин гострого лімфобластного лейкозу.

5 "Пацієнт" стосується тварини, такому як ссавець, наприклад, людина. Способи, описані в цьому документі, можуть бути придатними як для лікування людей, так і для ветеринарних цілей. У деяких варіантах втілення винаходу пацієнтом є ссавець, а в деяких варіантах втілення винаходу пацієнтом є людина.

10 "Променева терапія" означає вплив на пацієнта, за допомогою звичайних способів і композицій, відомих практикуючому лікарю, радіаційних випромінювачів, таких як радіонуклеотиди, що випромінюють альфа-частинки (напр., радіонукліди актинію й торію), радіаційних випромінювачів з низькою лінійною втратою енергії (LET) (напр., бета-випромінювачі), випромінювачів конверсійних електронів (напр., стронцій-89 і самарій-153-ЕДТФА), або випромінювання високої енергії, включаючи, але не обмежуючись, рентгенівські промені, гамма-промені й нейтрони.

15 "Проліки" позначають сполуку, що може бути перетворена у фізіологічних умовах або шляхом сольволізу в біологічно активну сполуку, описану в цьому документі. Тому термін "проліки" стосується попередників біологічно активної сполуки, що є фармацевтично прийнятною. Проліки можуть бути неактивними при введенні пацієнтові, але можуть перетворюватися *in vivo* в активну сполуку, наприклад, шляхом гідролізу. Сполука проліків часто має перевагу розчинності, сумісності із тканиною або вповільненим вивільненням в організмі ссавця (див., напр., Bundgard, H., Розробка проліків (1985), сс. 7- 9, 21- 24 (Elsevier, Амстердам). Загальний огляд проліків представлений у публікації Higuchi, T., et al., Проліки як нові системи доставки, A.C.S. Symposium Series, T. 14, а також у публікації Біооборотні носії в розробці ліків, під ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, включених тут шляхом посилання в повному обсязі. Термін "проліки" також включає всі ковалентно зв'язані носії, які вивільняють активну сполуку *in vivo* при введенні таких проліків ссавцеві пацієнтові. Проліки активної сполуки, описані в цьому документі, можуть бути отримані модифікацією функціональних груп, присутніх в активній сполуці, таким чином, що ці модифікації розщеплюються звичайними прийомами або *in vivo* до родинної активної сполуки. Проліки включають сполуки, у яких гідроксі, аміно або меркапто-група пов'язана з будь-якою групою, що при введенні проліків активної сполуки ссавцеві пацієнтові, розщеплюється з утворенням вільної гідроксильної, вільної аміно або вільної меркапто-групи, відповідно. Приклади проліків включають, не обмежуючись, ацетатні, форміатні й бензоатні похідні спирту, або ацетамідні, формамідні або бензамідні похідні аміноної функціональної групи активної сполуки тощо.

Термін "*in vivo*" стосується події, що відбуває в організмі пацієнта.

Термін "*in vitro*" стосується події, що відбуває за межами організму пацієнта. Наприклад, аналіз *in vitro* включає аналізи, виконувані поза організмом пацієнта. Аналізи *in vitro* включають аналізи на основі клітин, у яких використовуються живі або мертві клітини. Аналізи *in vitro* включають також аналізи без участі клітин, у яких не використовуються інтактні клітини.

45 Якщо не зазначено інше, структури, представлені в цьому документі, також включають сполуки, які відрізняються тільки наявністю одного або більше ізотопних атомів. Наприклад, сполуки, що мають дійсні структури, де водень заміщений дейтерієм або тритієм, або де атом вуглецю заміщений вуглецем  $^{13}\text{C}$  або  $^{14}\text{C}$ , також входять у рамки цього винаходу.

50 Сполуки цього винаходу можуть містити також неприродні пропорції атомних ізотопів в одного або більше атомів, що утворюють ці сполуки. Наприклад, сполуки можуть бути позначені радіоактивними ізотопами, як, наприклад, тритієм ( $^3\text{H}$ ), йодом-125 ( $^{125}\text{I}$ ) або вуглецем-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Всі ізотопні варіанти сполук цього винаходу, радіоактивні або не радіоактивні, включені в рамки цього винаходу.

55 Якщо для фізичних властивостей, таких як молекулярна вага, або для хімічних властивостей, таких як хімічна формула, використовується діапазон, то маються на увазі включеними всі комбінації й підкомбінації діапазонів і конкретних варіантів втілення винаходу. Термін "біля" при згадуванні числа або числового діапазону означає, що число або числовий діапазон згадується в наближенні щодо експериментальної варіабельності (або в межах статистичної експериментальної помилки), і тому число або числовий діапазон можуть варіювати, наприклад, від 1 % до 15 % від зазначеного числа або числового діапазону. Термін "включення" (і родинні терміни, такі як "включають" або "включає", або "має", або "містить") включає ці варіанти втілення винаходу, наприклад, варіант будь-якої композиції речовини, композиції, способу або процесу тощо, що "складається з" або "складається, в основному, з"



зазначених характеристик.

Наступні аббревіатури й терміни мають у цьому документі зазначені значення:

PI3-K = Фосфоїнозитид 3-кіназа; PI = фосфатиділінозитол; PDK = фосфоїнозитид залежна кіназа; ДНК-РК = протеїнкіназа, що залежить від дезоксирибонуклеїнової кислоти; PTEN =

5

гомолог фосфатази й тензину, вилучений з десятої хромосоми; PIKK = фосфоїнозитид-кіназа-подібна кіназа; СНІД = синдром набутого імундефіциту; ВІЛ = вірус імундефіциту людини; MeI = метилйодид; POCl<sub>3</sub> = оксихлорид фосфору; KCNS = ізотіоціанат калію; ТШХ = тонкошарова хроматографія; MeOH = метанол; i CHCl<sub>3</sub> = хлороформ.

10

Використовувані в цьому документі аббревіатури мають звичайне значення в рамках хімічної й біологічної наук.

"Алкіл" стосується вугводневого радикалу прямої або розгалуженої будови, що складається тільки з атомів вуглецю й водню та не містить ненасиченості, що має від одного до десяти вуглецевих атомів (напр., C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкіл). З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 1 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 1 до 10 вуглецевих атомів" означає, що алкілова група може складатися з 1 вуглецевого атома, 2 вуглецевих атомів, 3 вуглецевих атомів тощо, аж до й включаючи 10 вуглецевих атомів, при цьому це визначення включає також наявність терміна "алкіл" у тих місцях, де числовий діапазон не позначений. У деяких варіантах втілення винаходу він є C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіловою групою. Типові алкілові групи включають, не обмежуючись, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-

15

20

25

30

бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, ізо-пентил, неопентил, гексил, септил, октил, ноніл, децил і т.п. Алкіл є приєднаним до іншої молекули одинарним зв'язком, наприклад, метил (Me), етил (Et), н-пропіл, 1- метилетил (ізо- пропіл), н- бутил, н- пентил, 1,1- діметилетил (т- бутил), 3- метилгексил, 2-метилгексил і т.п. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, та алкілова група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є:

алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)- R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, - N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (де t дорівнює 1 або 2) або PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> де кожний R<sup>a</sup> незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Алкіларил" стосується -(алкіл)арилового радикалу, де арил і алкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, описаними як придатні замісники для арилу й алкілу, відповідно.

"Алкілгетарил" стосується -(алкіл)гетарилового радикалу, де гетарил і алкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, описаними як придатні замісники для арилу й алкілу, відповідно.

"Алкілгетероциклоалкіл" стосується -(алкіл)гетероциклілового радикалові, де алкіл і гетероциклоалкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, описаними як придатні замісники для гетероциклоалкіла й алкілу, відповідно.

"Алкенова" група стосується групи, що складається, щонайменше, із двох вуглецевих атомів і, щонайменше, одного подвійного вуглецевого-вуглець-вуглецевого зв'язку, і "алкінова" група стосується групи, що складається, щонайменше, із двох вуглецевих атомів і, щонайменше, одного потрійного вуглецевого-вуглець-вуглецевого зв'язку. Алкілова група, насичена або ненасичена, може бути розгалуженої, прямого будови або циклічної.

"Алкеніл" стосується групи вуглеводневого радикалу прямої або розгалуженої будови, що складається тільки з атомів вуглецю й водню, що містить, щонайменше, один подвійний зв'язок і має від двох до десяти вуглецевих атомів (тобто C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкеніл). З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 2 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 2 до 10 вуглецевих атомів" означає, що алкенілова група може складатися з 2 вуглецевих атомів, 3 вуглецевих атомів тощо, аж до й включаючи 10 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкеніл включає від двох до восьми вуглецевих атомів. В інших варіантах втілення винаходу алкеніл включає від двох до п'яти вуглецевих атомів (напр., C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> алкеніл). Алкеніл приєднаний до іншої частини молекули одинарним зв'язком, наприклад, етеніл (тобто вініл), проп-1-еніл (тобто аліл), бут-1-еніл, пент-1-еніл, пента-1, 4-дієніл тощо. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то алкенілова група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом,

60

гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$  де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

«Алкеніл-циклоалкіл» стосується -(алкеніл)циклоалкілового радикалу, де алкеніл і циклоалкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше заміниками, описаними як придатні замітники для алкеніла й циклоалкіла, відповідно.

"Алкиніл" стосується групи вуглеводневого радикала прямої або розгалуженої будови, що складається тільки з атомів вуглецю й водню, що містить, щонайменше, один потрійний зв'язок і має від двох до десяти вуглецевих атомів (тобто  $C_2-C_{10}$  алкиніл). З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 2 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 2 до 10 вуглецевих атомів" означає, що алкинілова група може складатися з 2 вуглецевих атомів, 3 вуглецевих атомів і т.п., аж до й включаючи 10 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкиніл включає від двох до восьми вуглецевих атомів. В інших варіантах втілення винаходу алкиніл включає від двох до п'яти вуглецевих атомів (напр.,  $C_2-C_5$  алкиніл). Алкиніл приєднаний до іншої частини молекули одинарним зв'язком, наприклад, етиніл, пропиніл, бутиніл, пентиніл, гексиніл тощо. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то алкинілова група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$  де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

«Алкиніл-иклоалкіл» стосується -(алкиніл)циклоалкілового радикалу, де алкиніл і циклоалкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше заміниками, описаними як придатні замітники для алкинілу й циклоалкіла, відповідно.

"Карбоксальдегід" стосується радикалу  $-(C=O)H$ .

"Карбоксил" стосується радикалу  $-(C=O)OH$ .

"Ціано" стосується радикала  $-CN$ .

"Циклоалкіл" стосується моноциклічного або поліциклічного радикалу, що містить тільки вуглець і водень, і може бути насиченим або частково ненасиченим. Циклоалкілові групи включають групи, що мають від 3 до 10 кільцевих атомів (тобто  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл). З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 3 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 3 до 10 вуглецевих атомів" означає, що циклоалкілова група може складатися з 3 вуглецевих атомів тощо, аж до й включаючи 10 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу він є  $C_3-C_8$  циклоалкіловим радикалом. У деяких варіантах втілення винаходу він є  $C_3-C_5$  циклоалкіловим радикалом. Ілюстративні приклади циклоалкілових груп включають, не обмежуючись, наступні групи: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексеніл, циклосептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, норборніл тощо. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то циклоалкілова група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$  де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

«Циклоалкіл-Алкеніл» стосується -(циклоалкіл)алкенілового радикалу, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше заміниками, описаними як придатні замітники для гетероциклоалкіла й циклоалкіла, відповідно.

«Циклоалкіл-Гетероциклоалкіл» стосується -(циклоалкіл)гетероциклілового радикала, де

циклоалкіл і гетероциклоалкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, описаними як придатні замісники для гетероциклоалкіла й циклоалкіла, відповідно.

« Циклоалкіл-Гетероарил » стосується -(циклоалкіл)гетероарилового радикалу, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, описаними як придатні замісники для гетероциклоалкілу й циклоалкілу, відповідно.

Термін "алкокси" стосується групи - О-алкілу, що включає від 1 до 8 вуглецевих атомів прямої, розгалуженої або циклічної будови і їх комбінації, приєднаної до родинної структури через кисень. Приклади включають метоксі, етоксі, пропоксі, ізопропоксі, циклопропілоксі, циклогексилоксі тощо. "Нижчий алкокси" стосується алкокси-груп, що містять від одного до шести вуглеців. У деяких варіантах втілення винаходу С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкіл є алкіловою групою, що включає алкілі прямої й розгалуженої будови, що складаються з 1-4 вуглецевих атомів.

Термін "заміщений алкокси" стосується алкокси, де алкілова частина є заміщеною (тобто, -О-(заміщений алкіл)). Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то алкілова частина алкокси-групи є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)- R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, - N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (де t дорівнює 1 або 2) або PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> де кожний R<sup>a</sup> незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

Термін "алкоксикарбоніл" стосується групи формули (алкокси)(C=O)-, приєднаної через карбонільний вуглець, де алкокси-група має зазначену кількість вуглецевих атомів. Так, С<sub>1</sub>- С<sub>6</sub> алкоксикарбонілова група є алкокси-групою, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів, приєднаних через кисень до карбонільного містка. "Нижчий алкоксикарбоніл" стосується алкоксикарбонілової групи, де алкокси-група є нижчою алкокси-групою. У деяких варіантах втілення винаходу С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкокси є алкокси-групою, що включає алкокси прямої й розгалуженої будови, що складаються з 1-4 вуглецевих атомів.

Термін "заміщений алкоксикарбоніл" стосується групи (заміщений алкіл)- О-С(О)-, де ця група приєднана до родинної структури через карбонільну групу. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то алкілова частина алкоксикарбонілової групи є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом, -OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, -OC(O)- R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, - N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (де t дорівнює 1 або 2) або PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, де кожний R<sup>a</sup> незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Ацил" стосується груп (алкіл)- С(О)-, (арил)- С(О)-, (гетероарил)- С(О)-, (гетероалкіл)- С(О)- і (гетероциклоалкіл)- С(О)-, де ця група є приєднаною до родинної структури через карбонільну групу. У деяких варіантах втілення винаходу він є С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub> ациловим радикалом, що вказує на загальну кількість атомів у ланцюзі або кільці алкілової, арилової, гетероарилової або гетероциклоалкілової частини ацилокси-групи плюс карбонільний вуглець ацилу, тобто три інших кільцевих або ланцюгових атоми плюс карбоніл. Якщо радикал R є гетероарилом або гетероциклоалкілом, то гетероатоми кільця або ланцюги вносять свій внесок у загальну кількість атомів ланцюга або кільця. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то "R" в ацилокси-групі є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом, -OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, -OC(O)- R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, - N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (де t дорівнює 1 або 2) або PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, де кожний R<sup>a</sup> незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Ацилокси" стосується радикалу  $R(C=O)O\cdot$ , де "R" є алкілом, арилом, гетероарилом, гетероалкілом або гетероциклоалкілом, які є такими, як описано в цьому документі. У деяких варіантах втілення винаходу він є  $C_1$ - $C_4$  ацилоксирадикалом, що вказує на загальну кількість атомів у ланцюзі або кільці алкілової, арилової, гетероарилової або гетероциклоалкілової частини ацилокси-групи плюс карбонільний вуглець ацилу, тобто три інших кільцевих або ланцюгових атоми плюс карбоніл. Якщо радикал R є гетероарилом або гетероциклоалкілом, то гетероатоми кільця або ланцюга вносять свій внесок у загальну кількість атомів ланцюга або кільця. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то "R" в ацилокси-групі є необов'язково заміщеним одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де t дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де t дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де t дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$  де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Аміно" або "амін" стосується радикальної групи  $-N(R^a)_2$ , де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом, якщо в цьому описі спеціально не зазначено зворотне. Якщо група  $-N(R^a)_2$  має два  $R^a$ , відмінних від водню, вони можуть поєднуватися з атомом азоту з утворенням 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця. Наприклад, мається на увазі, що  $-N(R^a)_2$  включає, не обмежуючись, 1-піролідиніл і 4-морфолініл. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то аміногрупа є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де t дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де t дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де t дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$  де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом, і кожна з цих груп може бути необов'язково заміщена так, як описано в цьому документі.

Термін "заміщений аміно" також стосується N-оксидів груп  $-NHR^d$  і  $NR^dR^d$ , кожний з яких є такий, як описано вище. N-оксиди можуть бути отримані обробкою відповідної аміногрупи, наприклад, перекисом водню або м-хлорпероксibenзойною кислотою. Фахівцям в даній галузі знайомі умови реакцій для виконання N-оксидування.

"Амід" або "амідо" стосується хімічної групи формули  $-C(O)N(R)_2$  або  $-NHC(O)R$ , де R вибраний із групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий вуглець) і гетероалициклілу (зв'язаного через кільцевий вуглець), і кожна із цих груп може сама бути необов'язково заміщеною. У деяких варіантах втілення винаходу він є  $C_1$ - $C_4$  амідом або амідним радикалом, що включає амідний карбоніл у загальну кількість атомів вуглецю в радикалі.  $R_2$  в  $-N(R)_2$  аміді може бути необов'язково взятий разом з азотом, до якого він приєднаний, з утворенням 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця. Якщо в цьому описі спеціально не зазначено зворотне, то амідогрупа є необов'язково заміщеною незалежно одним або більше заміників, як описано в цьому документі для алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу або гетероциклоалкілу. Амід може бути молекулою амінокислоти або пептиду, приєднаною до сполуки формули (I), утворюючи, таким чином, проліки. Будь-який амінний, гідроксильний або карбоксильний бічний ланцюг на сполуці, описаній в цьому документі, може бути амідований. Способи й спеціальні групи для одержання таких амідів відомі фахівцям у даній галузі й легко можуть бути знайдені в довідкових джерелах, таких як Greene і Wuts, Захисні групи в органічному синтезі, 3<sup>sup</sup>.rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, що включені у цю заявку шляхом посилання в повному обсязі.

"Ароматичний" або "арил" стосується ароматичного радикалу із шести-десяти кільцевих атомів (напр.,  $C_6$ - $C_{10}$  ароматичний або  $C_6$ - $C_{10}$  арил), що має, щонайменше, одне кільце, що володіє кон'югованою пі-електронною системою, і є карбоциклічним (напр., феніл, фтореніл і нафтил). Двовалентні радикали, отримані із заміщених похідних бензолу й що мають вільні валентності у кільцевих атомах, мають назви, як у заміщених феніленових радикалах. Двовалентні радикали, отримані з одновалентних поліциклічних вуглеводневих радикалів, назви

яких кінчаються на «-іл», шляхом видалення одного атома водню від атома вуглецю з вільною валентністю, називаються шляхом додавання «-иліден» до назви відповідного одновалентного радикалу, напр., нафтилова група із двома крапками приєднання має назву нафтиліден. З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 6 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 6 до 10 кільцевих атомів" означає, що арилова група може складатися з 6 кільцевих атомів, 7 кільцевих атомів і т.п., аж до й включаючи 10 кільцевих атомів. Цей термін включає моноциклічні або поліциклічні групи з конденсованими кільцями (тобто кільця, які мають загальні сусідні пари кільцевих атомів). Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то арилова група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$  де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Аралкіл" або "арилалкіл" стосується (арил)алкіл- радикалу, де арил і алкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше заміниками, описаними як придатні замітники для арилу й алкілу, відповідно.

"Естеру" стосується хімічного радикала формули  $-COOR$ , де  $R$  вибраний із групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий вуглець) і гетероалициклілу (зв'язаного через кільцевий вуглець). Будь-який амінний, гідроксильний або карбоксильний бічний ланцюг на сполуках, описаних у цьому документі, може бути піддано естерифікації. Способи й спеціальні групи для одержання таких естерів відомі фахівцям у даній галузі й легко можуть бути знайдені в довідкових джерелах, таких як Greene і Wuts, Захисні групи в органічному синтезі, 3.sup.rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, що включений у цю заявку шляхом посилання в повному обсязі. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то естерна група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, трифторметилом, трифторметоксі, нітро, триметилсиланілом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$  де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Фторалкіл" стосується алкілового радикалу, як описано вище, заміщеного одним або більше фтор-радикалів, як описано вище, наприклад, трифторметил, діфторметил, 2,2, 2-трифторетил, 2-фторетил і т.п. Алкілова частина фторалкілового радикалу може бути необов'язково заміщена, як описано вище для алкілової групи.

"Гало", "галід" або, альтернативно, "галоген" означає фторо, хлоро, бромо або йодо. Терміни "галоалкіл", "галоалкеніл", "галоалкініл" і "галоалкоксі" включають алкілові, алкенілові, алкінілові й алкоксі-структури, які заміщені однією або більше гало-груп або їхньою комбінацією. Наприклад, терміни "фторалкіл" і "фторалкоксі" включають галоалкілові й галоалкоксі-групи, відповідно, у яких галогеном є фтор.

"Гетероалкіл", "гетероалкеніл" і "гетероалкініл" включають необов'язково заміщені алкілові, алкенілові й алкінілові радикали, які мають один або більше атомів скелетного ланцюга, відмінний від вуглецю, напр., кисень, азот, сірку, фосфор або їхні комбінації. Може бути заданий числовий діапазон, напр.,  $C_1-C_4$  гетероалкіл, що стосується довжини ланцюга в цілому, що у даному прикладі має 4 атоми в довжину. Наприклад, радикал  $-CH_2OCH_2CH_3$  згадується як " $C_4$ " гетероалкіл, що включає гетероатомний центр в описі довжини ланцюга атомів. Зв'язок з іншою частиною молекули може здійснюватися через гетероатом або через вуглець гетероалкілового ланцюга. Гетероалкілова група може бути заміщена одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, нітро, оксо, тіоксо, триметилсиланілом-  $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$ , де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом,

гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Гетероалкіларил" стосується -(гетероалкіл)арилового радикалу, де гетероалкіл і арил є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше заміниками, описаними як придатні замітники для гетероалкілу й арилу, відповідно.

5 "Гетероалкілгетероарил" стосується -(гетероалкіл)гетероарилового радикалу, де гетероалкіл і гетероарил є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше заміниками, описаними як придатні замітники для гетероалкілу й гетероарилу, відповідно.

10 "Гетероалкілгетероциклоалкіл" стосується -(гетероалкіл)гетероциклоалкілового радикалу, де гетероалкіл і гетероарил є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше заміниками, описаними як придатні замітники для гетероалкілу й гетероциклоалкілу, відповідно.

15 "Гетероалкілциклоалкіл" стосується -(гетероалкіл)циклоалкілового радикалу, де гетероалкіл і циклоалкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше заміниками, описаними як придатні замітники для гетероалкілу й циклоалкілу, відповідно.

"Гетероарил" або, альтернативно, "гетероароматичний" стосується 18-членного ароматичного радикалу (напр.,  $C_5$ - $C_{13}$  гетероарилу), що включає один або більше кільцевих гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, і який може бути моноциклічною, біциклічною, трициклічною або тетрациклічною кільцевою системою. З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 5 до 18", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 5 до 18 кільцевих атомів" означає, що гетероарилова група може складатися з 5 кільцевих атомів, 6 кільцевих атомів і т.п., аж до й включаючи 18 кільцевих атомів. Двовалентні радикали, отримані з одновалентних гетероариллових радикалів, назва яких закінчується на «-іл», шляхом видалення одного атома водню від атома з вільною валентністю, називаються шляхом додавання «-іліден» до назви відповідного одновалентного радикала, напр., піридилова група із двома крапками приєднання є піридиліденом. N-вмісні "гетероароматичні" або "гетероариллові" групи стосуються ароматичних груп, у яких, щонайменше, один скелетний атом кільцевої системи є атомом азоту. Поліциклічна гетероарилова група може бути конденсованою або неконденсованою. Гетероатом(и) у гетероарилловому радикалі є необов'язково окисленими. Один або більше атомів азоту, при їхній наявності, є необов'язково кватернізованими. Гетероарил приєднано до іншої частини молекули через будь-який атом кільця(кільць). Приклади гетероарилів включають, не обмежуючись, азепініл, акридиніл, бензимидазоліл, бензіндоліл, 1,3- бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензо[d]тіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[b][1,4]діоксепініл, бензо[b][1,4]оксазиніл, 1,4- бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензоксазоліл, бензопіраніл, бензопіран оніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензофуразаніл, бензотіазоліл, бензотієніл (бензотіофеніл), бензотієно[3,2- d]піримідиніл, бензотриазоліл, бензо[4,6]імідазо[1,2- a]піридиніл, карбазоліл, цинолініл, циклопента[d]піримідиніл, 6,7- дигідро- 5H-циклопента[4,5]тієно[2,3- d]піримідиніл, 5,6- дигідробензо[h]хіназолініл, 5,6- дигідробензо[h]цинолініл, 6,7 дигідро-5 H-бензо[6,7]циклопента[1,2-с]піридазиніл, дібензофураніл, дібензотіофеніл, фураніл, фуразаніл, фураноніл, фуро[3,2- с]піридиніл, 5,6,7,8,9,10- гексагідроциклоокта[d]піримідиніл, 5,6,7,8,9,10- гексагідроциклоокта[d]піридазиніл, 5,6,7,8,9,10- гексагідроциклоокта[d]піридиніл, ізотіазоліл, імідазоліл, індазоліл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, ізохіноліл, індолізиніл, ізоксазоліл, 5,8- метано-5,6,7,8- тетрагідрохіназолініл, нафтирідиніл, 1,6- нафтирідиноніл, оксадіазоліл, 2- оксоазепініл, оксазоліл, оксіраніл, 5,6,6a, 7,8,9,10,10a- октагідробензо[h]хінозолініл, 1- феніл- 1H- піроліл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піроліл, піразоліл, піразоло[3,4- d]піримідиніл, піридиніл, піридо[3,2- d]піримідиніл, піридо[3,4- d]піримідиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, піроліл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, 5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3- d]піримідиніл, 6,7,8,9- тетрагідро- 5H- циклогепта[4,5]тієно[2,3- d]піримідиніл, 5,6,7,8- тетрагідропіридо[4,5- с]піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіапіраніл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл, тієно[2,3- d]піримідиніл, тієно[3,2- d]піримідиніл, тієно[2,3- с]піридиніл і тіофеніл (напр., тієніл). Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то гетероарилової група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, нітро, оксо, тиоксо, триметилсіланілом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)- R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де t дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де t дорівнює 1

або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$ , де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

Заміщений гетероарил включає також кільцеві системи, заміщені одним або більше оксидними ( $-O-$ ) заміниками, такими як піридиніл N-оксиди.

"Гетероарилалкіл" стосується групи, що має арилову частину, як описано в цьому документі, пов'язану з алкіленовою частиною, як описано в цьому документі, де цей зв'язок з іншою частиною молекули здійснюється через алкіленову групу.

"Гетероциклоалкіл" стосується стійкого від 3 до 18-членного неароматичного кільцевого радикалу, що включає від двох до дванадцяти вуглецевих атомів і від одного до шести гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки. З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 3 до 18", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 3 до 18 кільцевих атомів" означає, що гетероциклоалкілова група може складатися з 3 кільцевих атомів, 4 кільцевих атомів тощо, аж до й включаючи 18 кільцевих атомів. У деяких варіантах він є  $C_5-C_{10}$  гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу він є  $C_4-C_{10}$  гетероциклоалкілом. Якщо в цьому описі спеціально не зазначено зворотне, то гетероциклоалкіловий радикал є моноциклічною, біциклічною, трициклічною або тетрациклічною кільцевою системою й може включати конденсовані або місткові кільцеві системи. Гетероатоми в гетероциклоалкіловому радикалі можуть бути необов'язково окислені. Один або більше атомів азоту, при їхній наявності, є необов'язково кватернізованими. Гетероциклоалкіловий радикал є частково або повністю насиченим. Гетероциклоалкіл може бути приєднаний до іншої частини молекули через будь-який атом кільця(кілець). Приклади таких гетероциклоалкілових радикалів включають, не обмежуючись, діоксоланіл, тієніл[1,3]дітіаніл, декагідроізохіноліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразолідиніл, хінуклідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофурил, тритіаніл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксо-тіоморфолініл і 1,1-діоксо-тіоморфолініл. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то гетероциклоалкілова група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідроксі, гало, ціано, нітро, оксо, тіоксо, триметилсіланілом- $OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tOR^a$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (де  $t$  дорівнює 1 або 2) або  $PO_3(R^a)_2$ , де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Гетероциклоалкіл" також включає біциклічні кільцеві системи, де одне неароматичне кільце звичайно з 3-7 кільцевих атомів містить, щонайменше, 2 вуглецевих атоми крім 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки й азоту, а також комбінації, що включають, щонайменше, один з вищезгаданих гетероатомів; а також інші кільця звичайно з 3-7 кільцевих атомів, що необов'язково містять 1-3 гетероатома, незалежно вибрані з кисню, сірки й азоту й не є ароматичними.

"Ізомери" є різними сполуками, що мають однакову молекулярну формулу. "Стереοізомери" є ізомерами, які відрізняються тільки способом розташування атомів у просторі, тобто мають різну стереохімічну конфігурацію. "Енантиомери" -- це пари стереοізомерів, які не є дзеркальними відбиттями один одного. Суміш пари ізомерів 1:1 є "рацемічною" сумішшю. Термін «(.±.)» використовується для позначення рацемічної суміші, де це доречно. "Діастереοізомери" є стереοізомерами, які мають, щонайменше, два асиметричних атоми, але не є дзеркальними відбиттями один одного. Абсолютна стереохімія встановлюється відповідно до R-S системи Кана-нгольда-Пребалки. Якщо сполука є чистим енантиомером, то стереохімія кожного хірального вуглецю може бути визначена як R або S. Аналізовані сполуки, абсолютна конфігурація яких є невідомою, можуть бути позначені (+) або (-), залежно від напрямку (право- або лівообертальний), у якому вони обертають пласко-поляризоване світло при довжині хвилі лінії D натрію. Деякі сполуки, описані в цьому документі, містять один або більше асиметричних центрів і тому можуть утворювати енантиомери, діастереοмери й інші стереοізомерні форми, які можуть бути визначені, у термінах абсолютної стереохімії, як (R)- або (S)-. Хімічні об'єкти, фармацевтичні композиції й способи цього винаходу включають всі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми й проміжні суміші. Оптично активні (R)- і (S)-ізомери можуть бути отримані з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів, або

визначені за допомогою звичайних методик. Якщо описані в цьому документі сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, і якщо не зазначено зворотно, то мається на увазі, що ці сполуки включають E і Z геометричні ізомери.

Термін "енантіомерна чистота", використовуваний у цьому документі, стосується відносних кількостей, виражених у відсотках, присутності конкретного енантіомеру стосовно іншому енантіомеру. Наприклад, якщо сполука, що потенційно може мати (R)- або (S)-ізомерну конфігурацію, є присутнім у вигляді рацемічної суміші, то енантіомерна чистота становить близько 50 % по відношенню (R)- або (S)-ізомеру. Якщо одна ізомерна форма цієї сполуки переважає над іншою, наприклад, 80 % (S)- і 20 % (R)-, то енантіомерна чистота сполуки в перерахуванні на (S)-ізомерну форму становить 80 %. Енантіомерна чистота сполуки може бути визначена різними способами, відомими в даній галузі, включаючи, не обмежуючись, хроматографію з використанням хірального носія, поляриметричний вимір обертання поляризованого світла, спектроскопію ядерного магнітного резонансу з використанням хіральних зсувних реагентів, які включають, але не обмежуючись, лантанодвмісні хіральні комплекси спирту Піркла або перетворення сполук із використанням хіральної сполуки, такої як кислота Мошера, з наступною хроматографією або спектроскопією ядерного магнітного резонансу.

"Група" стосується специфічної частини або функціональної групи молекули. Хімічні групи є найчастіше розпізнаваними хімічними структурами, що входять до складу або приєднаними до молекули.

"Нітро" стосується радикалу  $-\text{NO}_2$ .

"Окса" стосується радикалу  $-\text{O}-$ .

"Оксо" стосується радикалу  $=\text{O}$ .

"Таутомери" є структурно різними ізомерами, які взаємоперетворюються в результаті таутомеризації. "Таутомеризація" є формою ізомеризації й включає прототропну або протон-зсувну таутомеризацію, що є різновидом кислотно-основної хімії. "Прототропна таутомеризація" або "протон-зсувна таутомеризація" включає міграцію протону, що супроводжується зміною кратності зв'язку, часто взаємоперетворенням одинарного зв'язку й сусіднього подвійного зв'язку. Якщо таутомеризація є можливою (напр., у розчині), то може бути досягнута хімічна рівновага таутомерів. Прикладом таутомеризації є кето-енольна таутомеризація. Конкретним прикладом кето-енольної таутомеризації є взаємоперетворення таутомерів пентан-2, 4-діону й 4-гідроксипент-3-ен-2-ону. Іншим прикладом таутомеризації є фенол-кето таутомеризація. Конкретним прикладом фенол-кето таутомеризації є взаємоперетворення таутомерів піридин-4-олу й піридин-4(1H)-ону.

Терміни "енантіомерно збагачений", "енантіомерно чистий" і « не-рацемічний» використовуються в цьому документі взаємозамінно й стосуються композицій, у яких ваговий відсоток одного енантіомера більше кількості цього енантіомера в контрольній суміші рацемічної композиції (напр., більше, ніж 1:1 по вазі). Наприклад, енантіомерно збагачена композиція (S)-енантіомера означає композицію сполуки, у якій вміст (S)-енантіомера становить більше 50 мас. % в порівнянні зі вмістом (R)-енантіомера, більш переважно, щонайменше, 7мас. %, і ще більш переважно, щонайменше, 80мас. %. У деяких варіантах втілення винаходу збагачення може бути набагато більше, ніж 80мас. %, що дає "у значній мірі енантіомерно збагачену", "у значній мірі енантіомерно чисту" або "у значній мірі не-рацемічну" композицію, що стосується композицій, що містять, щонайменше, 85мас. % одного енантіомеру в порівнянні з іншим енантіомером, більш переважно, щонайменше, 90мас. %, і ще більш переважно, щонайменше, 95мас. %.

У кращих варіантах втілення винаходу енантіомерно збагачена композиція має більше високий потенціал відносно терапевтичної корисності на одиницю маси, ніж рацемічна суміш цієї композиції. Енантіомери можуть бути виділені із сумішей способами, відомими фахівцям у даній галузі, включаючи хіральну рідинну хроматографію високого тиску (PXBT), і одержання й кристалізацію хіральних солей; або кращі енантіомери можуть бути отримані асиметричним синтезом. Див., наприклад, Jacques, et al., Енантіомери, рацемати й поділ (Wiley Interscience, Нью-Йорк, 1981); Wilen, S.H., et al., Тетраедр 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Стереохімія сполук вуглецю (McGraw-Hill, Нью-Йорк, 1962); і Wilen, S.H. Таблиці поділяючих агентів і оптичних дозволів с. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Іллінойс, 1972).

Сполуки цього винаходу можуть містити також неприродні пропорції атомних ізоотопів в одного або більше атомів, що утворюють ці сполуки. Наприклад, сполуки можуть бути позначені радіоактивними ізоотопами, як, наприклад, тритієм ( $^3\text{H}$ ), йодом-125 ( $^{125}\text{I}$ ) або вуглецем-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Всі ізоотопні варіанти сполук цього винаходу, радіоактивні або не радіоактивні, включені в рамки цього винаходу.



« група, що відходить, або атом" є будь-якою групою або атомом, які в умовах реакції відщеплюються від вихідного матеріалу, промотуючи реакцію на заданому центрі. Підходящими прикладами таких груп, якщо не зазначено інше, є атоми галогенів, мезилоксі, п-нітробензолсульфонілоксі й тозилোকсі-групи.

5 "Захисна група" має значення, що звичайно асоціюється із захисною групою в органічному синтезі, тобто групою, що селективно блокує один або більше реактивних центрів у багатофункціональній сполуці, так що хімічна реакція може селективно протікати на іншому незахищеному реактивному центрі, і ця група може бути легко вилучена після завершення селективної реакції. Описано різні захисні групи, наприклад, у публікації T.H. Greene і P. G. M. Wuts, Захисні групи в органічному синтезі, третє видання, John Wiley & Sons, Нью-Йорк (1999). Наприклад, гідроксі-захищена форма є такою, де, щонайменше, одна з гідроксильних груп, що є присутньою у сполуці, захищена гідроксі-захисною групою. Точно так само можуть бути захищені амінні й інші реактивні групи.

15 "Сольват" стосується сполуки (напр., сполуки, вибраної з формули I або її фармацевтично прийнятної солі), що перебуває у фізичному зв'язку з однією або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника. Варто розуміти, що "сполука формули I" охоплює сполуку формули I і сольвати цієї сполуки, а також їхні суміші.

20 "Заміщений" означає, що зазначена група може бути заміщена однією або більше додатковими групами, окремо й незалежно вибраних з ацилу, алкілу, алкіларилу, циклоалкілу, аралкілу, арилу, вуглеводу, карбонату, гетероарилу, гетероциклоалкілу, гідроксі, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтію, арилтію, ціано, гало, карбонілу, ефіру, тіокарбонілу, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, нітро, оксо, пергаллоалкілу, перфторалкілу, фосфату, сілілу, сульфінілу, сульфонілу, сульфонамідилу, сульфоксилу, сульфонату, сечовини й аміно, включаючи моно- і ді-заміщені аміно групи, і їхні захищені похідні. Ді-заміщені аміногрупи включають такі групи, які утворюють кільце разом з атомом азоту аміногрупи, як, наприклад, морфоліно. Самі замісники можуть бути заміщеними, наприклад, циклоалкіловий замісник може мати галоїдний замісник у одного або більше кільцевих вуглеців і т.п. Захисні групи, які можуть утворювати захищені похідні перерахованих вище замісників, відомі фахівцям у даній галузі, і можуть бути знайдені в довідкових виданнях, таких як Greene і Wuts, зазначеному вище.

30 "Сульфаніл" стосується груп: -S- (необов'язково заміщений алкіл), -S- (необов'язково заміщений арил), -S- (необов'язково заміщений гетероарил) і -S- (необов'язково заміщений гетероциклоалкіл).

"Сульфініл" стосується груп: -S(O)- H, -S(O)- (необов'язково заміщений алкіл), -S(O)- (необов'язково заміщений аміно), -S(O)- (необов'язково заміщений арил), -S(O)- (необов'язково заміщений гетероарил) і -S(O)- (необов'язково заміщений гетероциклоалкіл).

35 "Сульфоніл" стосується груп: -S(O<sub>2</sub>)- H, -S(O<sub>2</sub>)- (необов'язково заміщений алкіл), -S(O<sub>2</sub>)- (необов'язково заміщений аміно), -S(O<sub>2</sub>)- (необов'язково заміщений арил), -S(O<sub>2</sub>)- (необов'язково заміщений гетероарил) і -S(O<sub>2</sub>)- (необов'язково заміщений гетероциклоалкіл).

40 "Сульфонамідил" або "сульфонамідо" стосується радикалу -S(=O)<sub>2</sub>-NRR, де кожний R незалежно вибраний із групи, що складає з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу (пов'язаного через кільцевий вуглець) і гетероалициклілу (пов'язаного через кільцевий вуглець). Групи R в -NRR радикала -S(=O)<sub>2</sub>-NRR можуть бути обов'язково взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, з утворенням 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця. У деяких варіантах втілення винаходу він є C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> сульфонамідо, де кожний R у сульфонамідо містить 1 вуглець, 2 вуглеці, 3 вуглеці або 4 вуглеці в цілому. Сульфонамідо-група є обов'язково заміщеною одним або більше замісників, описаних для алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, відповідно.

"Сульфоксил" стосується радикалу -S(=O)<sub>2</sub>OH.

50 "Сульфонат" стосується радикалу -S(=O)<sub>2</sub>-OR, де R вибраний із групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий вуглець) і гетероалициклілу (зв'язаного через кільцевий вуглець). Сульфонатна група є обов'язково заміщеною в R одним або більше замісників, описаних для алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, відповідно.

Якщо групи, що заміщають, зазначені у вигляді своїх звичайних хімічних формул, записаних зліва направо, вони рівною мірою охоплюють хімічно ідентичні замісники, які можуть виходити при записі цієї структури справа наліво, напр., -CH<sub>2</sub>O- є еквівалентом -OCH<sub>2</sub>-.

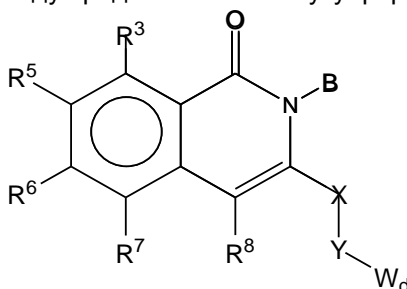
55 Сполуки цього винаходу включають також кристалічні й аморфні форми цих сполук, включаючи, наприклад, поліморфи, псевдополіморфи, сольвати, гідрати, несольватовані поліморфи (включаючи ангідриди), конформаційні поліморфи й аморфні форми цих сполук, а також їхні суміші. "Кристалічна форма", "поліморф" і "нова форма" можуть використовуватися в цьому документі взаємозамінно й включають всі кристалічні й аморфні форми сполуки, включаючи, наприклад, поліморфи, псевдополіморфи, сольвати, гідрати, несольватовані

поліморфи (включаючи ангідриди), конформаційні поліморфи й аморфні форми, а також їхні суміші, якщо не зазначена конкретна кристалічна або аморфна форма.

Хімічні об'єкти включають, не обмежуючись, сполуки формул I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI або VI-A, і їх фармацевтично прийнятні солі. Фармацевтично прийнятні форми сполук, згаданих у цьому документі, включають фармацевтично прийнятні солі, хелати, нековалентні комплекси, проліки і їхньої суміші. У деяких варіантах втілення винаходу сполуки, описані в цьому документі, перебувають у формі фармацевтично прийнятних солей. Тому терміни "хімічний об'єкт" і "хімічні об'єкти" включають також фармацевтично прийнятні солі, хелати, нековалентні комплекси, проліки і їхні суміші.

Крім того, якщо сполуку формули I отримано у вигляді кислотно-адитивної солі, та вільна основа може бути отримана підлугуванням розчину кислоти солі. І навпаки, якщо продукт є вільною основою, адитивної сіллю, то конкретна фармацевтично прийнятна адитивна сіль може бути отримана розчиненням вільної основи в придатному органічному розчиннику й обробкою цього розчину кислотою, у відповідності зі стандартними способами одержання кислотно-адитивних солей з основних сполук. Фахівцеві в даній галузі відомі різні методики синтезу, які можуть використовуватися для одержання нетоксичних фармацевтично прийнятних солей.

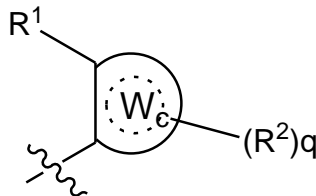
В одному аспекті цього винаходу представлено сполуку формули I:



Формула I

або її стереоізомери або фармацевтично прийнятна сіль, де  $W_d$  є гетероциклоалкілом, арилом або гетероарилом;

B є алкілом, аміно, гетероалкілом або групою формули II;



Формула II

де  $W_c$  є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, і

$q$  є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4;

X відсутній або є  $-(CH(R^9))_z-$ , і  $z$  є цілим числом з 1, 2, 3 або 4;

Y відсутній або є -O-, -S-,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-N(R^9)-$ ,  $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-N(R^9)-C(=O)-$  або  $-N(R^9)-C(=O)NH-$ ,  $-N(R^9)C(R^9)_2-$ , або  $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ ;

$R^1$  є воднем, алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі, нітро, фосфатом, сечовиною або карбонатом;

$R^2$  є алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі, нітро, фосфатом, сечовиною або карбонатом;

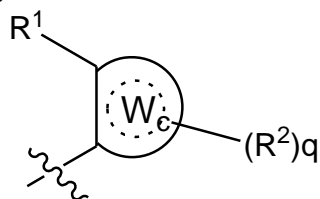
$R^3$  є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі, нітро, арилом або гетероарилом;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  незалежно є воднем,  $C_1$ - $C_4$ алкілом,  $C_2$ - $C_5$ алкенілом,  $C_2$ - $C_5$ алкінілом,  $C_3$ - $C_5$ циклоалкілом,  $C_1$ - $C_4$ гетероалкілом,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ амідом, аміно, ацилом,  $C_1$ - $C_4$ ацилокси,  $C_1$ - $C_4$ сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі або нітро; і

кожний  $R^9$  незалежно є воднем,  $C_1$ - $C_{10}$ алкілом,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкілом, гетероциклоалкілом або  $C_2$ - $C_{10}$ гетероалкілом.

У деяких варіантах втілення винаходу B є незаміщеним або заміщеним алкілом, включаючи,

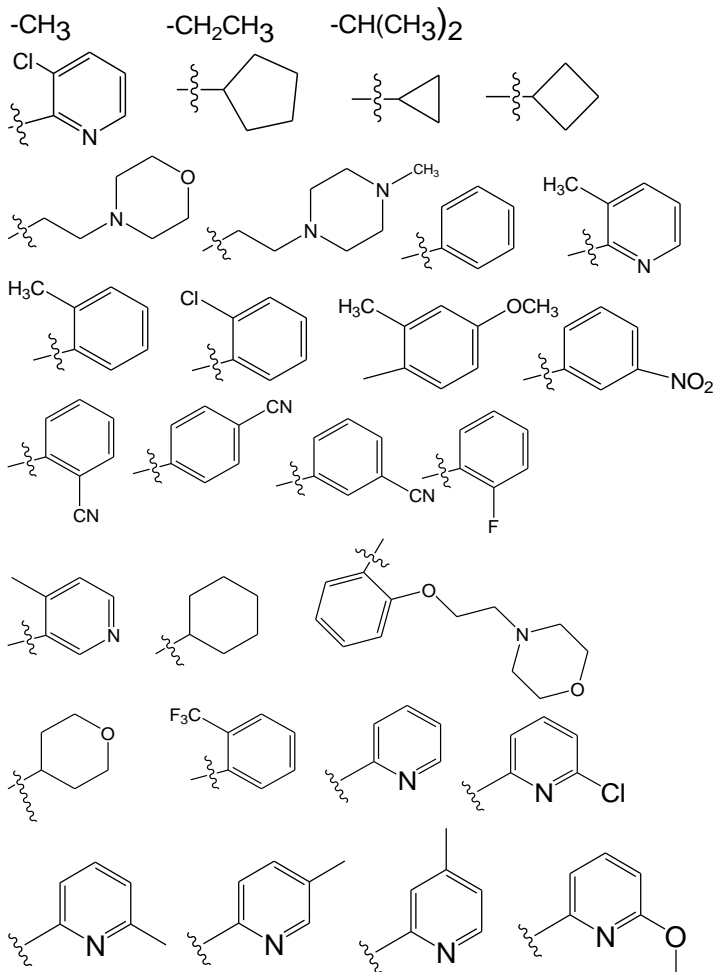
не обмежуючись,  $-(CH_2)_2-NR^aR^a$ , де кожний  $R^a$  незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом, або  $NR^aR^a$  об'єднані разом з утворенням циклічної групи, що включає, не обмежуючись, піперидиніл, піперазиніл і морфолініл. У деяких варіантах втілення винаходу В є незаміщеним або заміщеним аміно. У деяких варіантах втілення винаходу В є незаміщеним або заміщеним гетероалкілом.



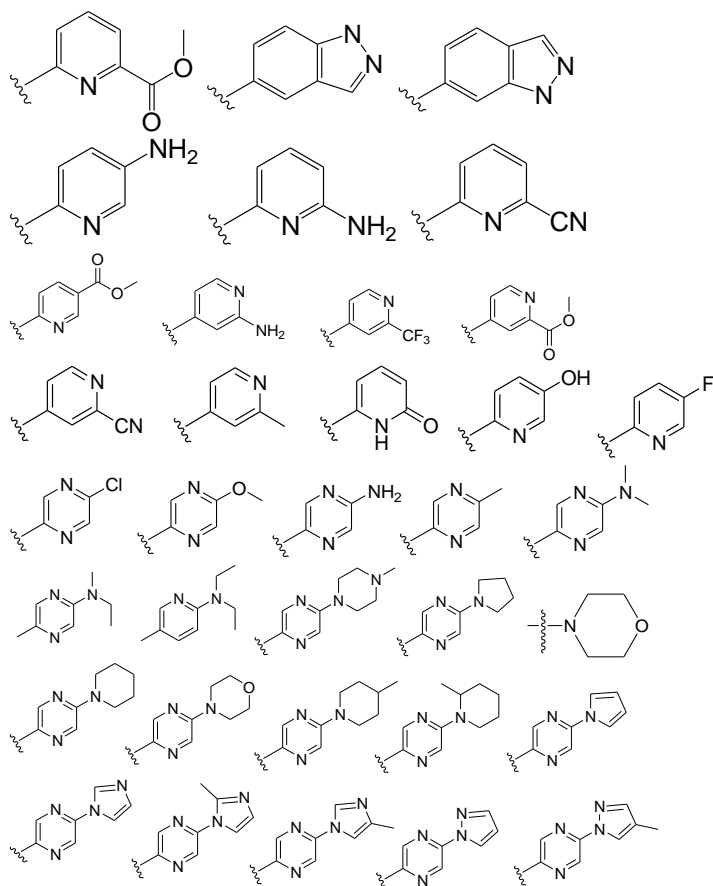
### Формула II

У деяких варіантах втілення винаходу В є групою формули II, де  $W_0$  є членом, вибраним із групи, що складається із незаміщеного або заміщеного арила, заміщеного фенілу, незаміщеного або заміщеного гетероарила, включаючи, не обмежуючись, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, піримідин-4-іл, піримідин-2-іл, піримідин-5-іл або піразин-2-іл, незаміщений або заміщений моноциклічний гетероарил, незаміщений або заміщений бициклічний гетероарил, гетероарил, що включає два гетероатома як кільцеві атоми, незаміщений або заміщений гетероарил, що включає кільцевий атом азоту, гетероарил, що включає два кільцевих атоми азоту, гетероарил, що включає кільцевий атом азоту й атом сірки, незаміщений або заміщений гетероциклоалкіл, включаючи, але не обмежуючись, морфолініл, тетрагідропіраніл, піперазиніл і піперидиніл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, включаючи, але не обмежуючись, циклопентил і циклогексил.

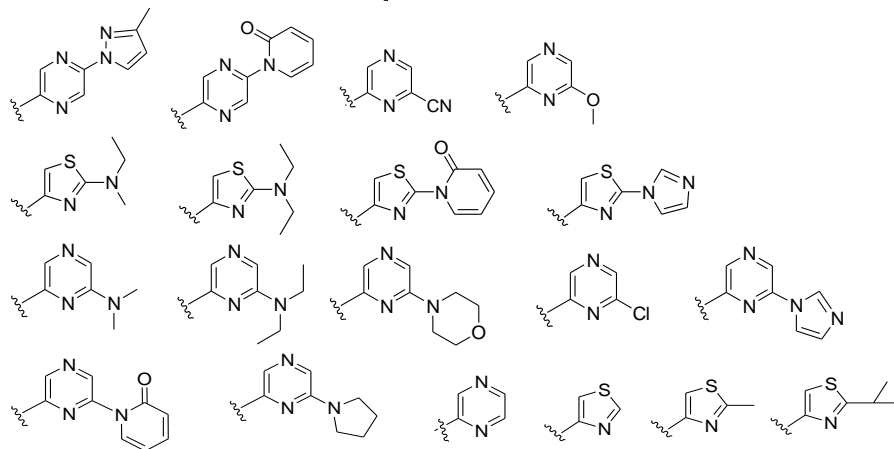
20 У деяких деяких варіантах втілення винаходу В є однією наступних груп:



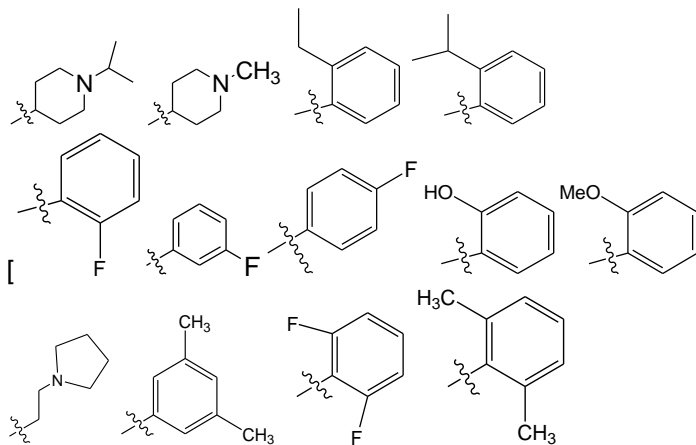
5

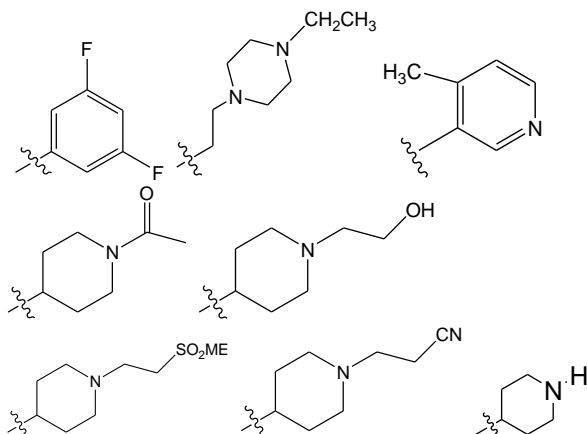


10



15





У деяких варіантах втілення винаходу В є заміщеним одним або більше алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкокси, амідом, аміно, ацил, ацилокси або сульфонамідом може бути заміщеним.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є членом, вибраним із групи, що складається з водню, незаміщеного або заміщеного алкілу, незаміщеного або заміщеного гетероалкілу, незаміщеного або заміщеного алкенілу, незаміщеного або заміщеного алкінілу, незаміщеного або заміщеного циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного гетероциклоалкілу. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є незаміщеним або заміщеним арилом, незаміщеним або заміщеним арилалкілом, незаміщеним або заміщеним гетероарилом, або незаміщеним або заміщеним гетероарилалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є незаміщеним або заміщеним алкокси, незаміщеним або заміщеним амідом, незаміщеним або заміщеним аміно. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є незаміщеним або заміщеним ацилом, незаміщеним або заміщеним ацилокси, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом або незаміщеним або заміщеним сульфонамідом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є гало, що включає  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-I$  і  $-Br$ . У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  вибраний із групи, що складається із ціано, гідроксі, нітро, незаміщеного або заміщеного фосфату, незаміщеної або заміщеної сечовини й карбонату.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^1$  є алкілом, то  $R^1$  є метилом, етилом, пропілом, ізопропілом, н-бутилом, трет-бутилом, втор-бутилом, пентилом, гексилом або гептилом.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^1$  є алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом або гідроксі, то  $R^1$  є заміщеним фосфатом, або незаміщеною сечовиною, або заміщеною сечовиною, або карбоною кислотою, або карбонатом.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^1$  є алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом або сульфонамідом, то  $R^1$  є заміщеним одним або більше алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, алкокси, амідом, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл або сульфоніламідом можуть бути заміщеними.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є членом, вибраним із групи, що складається з незаміщеного або заміщеного алкілу, незаміщеного або заміщеного гетероалкілу, незаміщеного або заміщеного алкенілу, незаміщеного або заміщеного алкінілу, незаміщеного або заміщеного циклоалкілу й незаміщеного або заміщеного гетероциклоалкілу. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є незаміщеним або заміщеним арилом, незаміщеним або заміщеним арилалкілом, незаміщеним або заміщеним гетероарилом або незаміщеним або заміщеним гетероарилалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є незаміщеним або заміщеним алкокси, незаміщеним або заміщеним амідом, незаміщеним або заміщеним аміно. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є незаміщеним або заміщеним ацилом, незаміщеним або

заміщеним ацилоксі, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом або незаміщеним або заміщеним сульфонамідо. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є гало, що є  $-I$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  або  $-Br$ . У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  вибраний із групи, що складається із ціано, гідроксі, нітро, карбонової кислоти й карбонату. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є незаміщеним або заміщеним фосфатом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є незаміщеною або заміщеною сечовиною. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^2$  є алкілом, то  $R^2$  є метилом, етилом, пропілом, ізопропілом, н-бутилом, трет-бутилом, втор-бутилом, пентилом, гексилом або гептилом.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^2$  є алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкоксі, амідом, аміно, ацилом, ацилоксі, алкоксикарбонілом, сульфонамідо або гідроксі, то він є заміщеним фосфатом або заміщеним сечовиною, або заміщеним карбонатом.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^2$  є алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкоксі, амідом, аміно, ацилом, ацилоксі, алкоксикарбонілом або сульфонамідо, то він є заміщеним одним або більше алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, алкоксі, амідом, аміно, ацилом, ацилоксі, алкоксикарбонілом, сульфонамідо, гало, ціано, гідроксі або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкоксі, амідом, аміно, ацил, ацилоксі, алкоксикарбоніл або сульфониламідом можуть бути заміщеними.

У деяких варіантах втілення винаходу  $q$  є цілим числом, рівним 0. У деяких варіантах втілення винаходу  $q$  є цілим числом, рівним 1. У деяких варіантах втілення винаходу  $q$  є цілим числом, рівним 2. У деяких варіантах втілення винаходу  $q$  є цілим числом, рівним 3. У деяких варіантах втілення винаходу  $q$  є цілим числом, рівним 4.

У деяких варіантах сполуки формули I,  $R^3$  є членом, вибраним із групи, що складається з водню, незаміщеного або заміщеного алкілу, незаміщеного або заміщеного алкенілу й незаміщеного або заміщеного алкинілу. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  є незаміщеним або заміщеним арилом, незаміщеним або заміщеним гетероарилом, незаміщеним або заміщеним циклоалкілом або незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  є незаміщеним або заміщеним алкоксі, незаміщеним або заміщеним амідом, незаміщеним або заміщеним аміно. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  є незаміщеним або заміщеним ацилом, незаміщеним або заміщеним ацилоксі, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом або незаміщеним або заміщеним сульфонамідо. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  є гало, що є  $-I$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  або  $-Br$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  вибраний із групи, що складається із ціано, гідроксі й нітро. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^3$  є алкілом, то  $R^3$  є метилом, етилом, пропілом, ізопропілом, н-бутилом, трет-бутилом, втор-бутилом, пентилом, гексилом або гептилом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  є  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$  або  $-CHF_2$ .

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^3$  є алкілом, алкенілом, алкинілом, арилом, гетероарилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкоксі, амідом, аміно, ацилом, ацилоксі, алкоксикарбонілом або сульфонамідо, то він є заміщеним одним або більше з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, алкинілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, алкоксі, амідом, аміно, ацилу, ацилоксі, алкоксикарбонілу, сульфонамідо, гало, ціано, гідроксі або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкиніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкоксі, амідом, аміно, ацил, ацилоксі, алкоксикарбоніл або сульфониламідом можуть бути заміщеними.

У деяких варіантах сполуки формули I,  $R^5$  є воднем, незаміщеним або заміщеним алкілом (включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу  $R^5$  є незаміщеним або заміщеним алкенілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_2$ - $C_5$ алкеніл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^5$  є незаміщеним або заміщеним алкинілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_2$ - $C_5$ алкиніл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^5$  є незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_3$ - $C_5$ циклоалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^5$  є незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^5$  є незаміщеним або заміщеним гетероалкілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_4$ гетероалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^5$  є незаміщеним або заміщеним алкоксі, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_4$ алкоксі. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^5$  є незаміщеним або заміщеним амідом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або



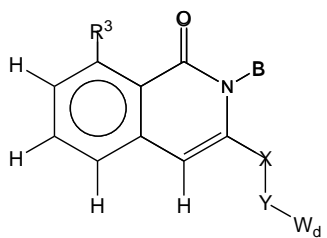
ацилом, незаміщеним або заміщеним ацилоксі, незаміщеним або заміщеним  $C_1$ - $C_4$ ацилоксі, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом, незаміщеним або заміщеним сульфонамідо, або незаміщеним або заміщеним  $C_1$ - $C_4$ сульфонамідо. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^7$  є гало, що є  $-I$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  або  $-Br$ . У деяких варіантах втілення винаходу  $R^7$  вибраний із групи, що складає із ціано, гідроксі й нітро. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^7$  є  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , н-пропілом, ізопропілом,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  або  $-CF_3$ .

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^7$  є алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероалкілом, ацилом, алкоксі, амідом, аміно, ацилоксі, алкоксикарбонілом або сульфонамідо, то  $R^7$  у деяких випадках є заміщеним одним або більше алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, алкоксі, амідом, аміно, ацилом, ацилоксі, алкоксикарбонілом, сульфонамідо, гало, ціано, гідроксі або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкоксі, амідом, аміно, ацил, ацилоксі, алкоксикарбоніл або сульфонамідо можуть бути заміщеними.

У деяких варіантах сполуки формули I,  $R^8$  є воднем, незаміщеним або заміщеним алкілом (включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_4$ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є незаміщеним або заміщеним алкенілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_2$ - $C_5$ алкеніл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є незаміщеним або заміщеним алкінілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_2$ - $C_5$ алкініл. У деяких варіантах  $R^8$  є незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_3$ - $C_5$ циклоалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є незаміщеним або заміщеним гетероалкілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_4$ гетероалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є незаміщеним або заміщеним алкоксі, включаючи, не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_4$ алкоксі. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є незаміщеним або заміщеним амідом, включаючи, не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_4$ амідом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є незаміщеним або заміщеним аміно, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений ацилом, незаміщеним або заміщеним ацилоксі, незаміщеним або заміщеним  $C_1$ - $C_4$ ацилоксі, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом, незаміщеним або заміщеним сульфонамідо або незаміщеним або заміщеним  $C_1$ - $C_4$ сульфонамідо. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є гало, що є  $-I$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  або  $-Br$ . У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  вибраний із групи, що складається із ціано, гідроксі й нітро. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^8$  є  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , н-пропілом, ізопропілом,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  або  $-CF_3$ .

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^8$  є алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероалкілом, ацилом, алкоксі, амідом, аміно, ацилоксі, алкоксикарбонілом або сульфонамідо, то  $R^8$  у деяких випадках є заміщеним одним або більше алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, алкоксі, амідом, аміно, ацилом, ацилоксі, алкоксикарбонілом, сульфонамідо, гало, ціано, гідроксі або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкоксі, амідом, аміно, ацил, ацилоксі, алкоксикарбоніл або сульфонамідо можуть бути заміщеними.

У деяких варіантах втілення винаходу сполуки формули I,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H, і сполука має структуру формули I-1:



Формула I-1.

У деяких варіантах втілення винаходу сполуки формули I, X відсутній. У деяких варіантах втілення винаходу X є  $-(CH(R^9))_z$ - і z є цілим числом з 1, 2, 3 або 4.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^9$  є незаміщеним або заміщеним алкілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^9$  є незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, включаючи, не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^9$  є етилом, метилом або воднем. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^9$  є



незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_2$ - $C_{10}$ гетероалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^9$  є незаміщеним або заміщеним гетероалкілом, включаючи, не обмежуючись, незаміщений або заміщений  $C_2$ - $C_{10}$ гетероалкіл.

5 У цьому винаході представлені також сполуки формули I, де  $R^9$  є воднем, а X є  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  або  $-CH(CH_2CH_3)-$ . В інших варіантах втілення винаходу X є  $-(CH(R^9))_z$ ,  $R^9$  не є воднем, і z є цілим числом, рівним 1. Якщо X є  $-CH(R^9)-$  і  $R^9$  не є воднем, то сполука може перебувати в (S)- або (R)-стереохімічній конфігурації щодо вуглецю X. У деяких  
10 варіантах втілення винаходу сполука є рацемічною сумішшю (S)- і (R)-ізомерів щодо вуглецю X. В інших варіантах цього винаходу представлена суміш сполук формули I, де окремі сполуки в суміші існують переважно в (S)- або (R)-ізомерній конфігурації. Наприклад, суміш сполук має (S)-енантіомерну чистоту більш, ніж близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, близько 99,5 % або більше, щодо вуглецю X. В інших  
15 варіантах втілення винаходу суміш сполук має (S)-енантіомерну чистоту приблизно від 55 % до близько 99,5 %, приблизно від 60 % до близько 99,5 %, приблизно від 65 % до близько 99,5 %, приблизно від 70 % до близько 99,5 %, приблизно від 75 % до близько 99,5 %, приблизно від 80 % до близько 99,5 %, приблизно від 85 % до близько 99,5 %, приблизно від 90 % до близько 99,5 %, приблизно від 95 % до близько 99,5 %, приблизно від 96 % до близько 99,5 %, приблизно від 97 % до близько 99,5 %, приблизно від 98 % до близько 99,5 %, приблизно від 99 % до близько 99,5 %, або більше.

В інших варіантах втілення винаходу суміш сполук має (R)-енантіомерну чистоту більш, ніж близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, близько 99,5 % або більше, щодо вуглецю X. У деяких інших варіантах втілення винаходу суміш  
25 сполук має (R)-енантіомерну чистоту приблизно від 55 % до близько 99,5 %, приблизно від 60 % до близько 99,5 %, приблизно від 65 % до близько 99,5 %, приблизно від 70 % до близько 99,5 %, приблизно від 75 % до близько 99,5 %, приблизно від 80 % до близько 99,5 %, приблизно від 85 % до близько 99,5 %, приблизно від 90 % до близько 99,5 %, приблизно від 95 % до близько 99,5 %, приблизно від 96 % до близько 99,5 %, приблизно від 97 % до близько 99,5 %, приблизно від 98 % до близько 99,5 %, або більше.

В інших варіантах втілення винаходу суміш сполук містить ідентичні хімічні сполуки, за винятком їх стереохімічної орієнтації, а саме (S)- або (R)-ізомери. Наприклад, у сполуках  
35 формули I, якщо X є  $-CH(R^9)-$ , і  $R^9$  не є воднем, то  $-CH(R^9)-$  перебуває в (S)- або (R)-стереохімічній орієнтації для кожної конкретної хімічної сполуки. У деяких варіантах втілення винаходу суміш ідентичних хімічних сполук формули I є рацемічною сумішшю (S)- і (R)-ізомерів по вуглецю, представленому X. В іншому варіанті втілення винаходу суміш ідентичних хімічних сполук (крім їх стереохімічних орієнтацій), містить переважно (S)-ізомери або переважно (R)-ізомери. Наприклад, (S)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук присутні в кількості близько  
40 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, близько 99,5 % або більше, стосовно (R)-ізомерам. В інших варіантах втілення винаходу (S)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук є присутнім з (S)-енантіомерною чистотою більш, ніж  
45 приблизно від 55 % до близько 99,5 %, приблизно від 60 % до близько 99,5 %, приблизно від 65 % до близько 99,5 %, приблизно від 70 % до близько 99,5 %, приблизно від 75 % до близько 99,5 %, приблизно від 80 % до близько 99,5 %, приблизно від 85 % до близько 99,5 %, приблизно від 90 % до близько 99,5 %, приблизно від 95 % до близько 99,5 %, приблизно від 96 % до близько 99,5 %, приблизно від 97 % до близько 99,5 %, приблизно від 98 % до близько 99,5 %, приблизно від 99 % до близько 99,5 %, або більше.

В іншому варіанті втілення винаходу (R)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук (за винятком їх стереохімічних орієнтацій), присутні в кількості близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, близько 99,5 % або більше, стосовно  
55 (S)-ізомерів. У деяких варіантах втілення винаходу (R)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук (за винятком їх стереохімічних орієнтацій) присутні з (R)-енантіомерною чистотою більш, ніж приблизно від 55 % до близько 99,5 %, приблизно від 60 % до близько 99,5 %, приблизно від 65 % до близько 99,5 %, приблизно від 70 % до близько 99,5 %, приблизно від 75 % до близько 99,5 %, приблизно від 80 % до близько 99,5 %, приблизно від 85 % до близько 99,5 %, приблизно від 90 % до близько 99,5 %, приблизно від 95 % до близько 99,5 %, або більше.  
60

96 % до близько 99,5 %, приблизно від 97 % до близько 99,5 %, приблизно від 98 % до біля 99,5 %, приблизно від 99 % до близько 99,5 %, або більше.

У деяких варіантах сполук формули I, X є  $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ ,  $\text{R}^9$  є метилом або етилом, і сполука є (S)-ізомером.

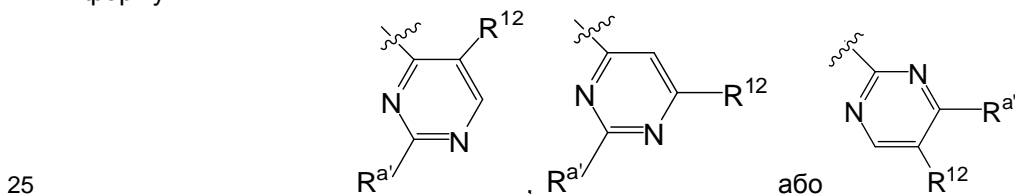
У деяких варіантах сполуки формули I, Y відсутній. У деяких варіантах втілення винаходу Y є  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{R}^9)_2-$  (таким як  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}_2-$ , зокрема,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$  або  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ),  $-\text{N}(\text{R}^9)-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$  або  $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ . У деяких варіантах втілення винаходу Y є  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CHR}^9)_z-$ , і z є цілим числом з 1, 2, 3 або 4.

У деяких варіантах втілення винаходу присутнє, щонайменше, один з X і Y. У деяких варіантах сполуки формули I,  $-\text{XY}-$  є  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ , (S)  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$  або (R)  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ . В інших варіантах втілення винаходу X-Y є  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$  або  $-\text{NHCH}_2-$ . У цьому винаході представлені інші сполуки формули I, де якщо X-Y є X є  $-(\text{CH}(\text{R}^9))_z\text{N}(\text{R}^9)-$ , z є цілим числом з 1, 2, 3 або 4, і  $-\text{N}(\text{R}^9)-$  не є  $-\text{NH}-$ , то  $-\text{XY}-$  не пов'язаний з пуринілом.

У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  у формулі, описаній в цьому документі (включаючи, не обмежуючись, I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI і VI-A), є членом, вибраним із групи, що складається з незаміщеного або заміщеного гетероциклоалкіла, незаміщеного або заміщеного арила й незаміщеного або заміщеного гетероарила.

У різних варіантах втілення винаходу  $W_d$  є незаміщеним або заміщеним моноциклічним гетероарилом (включаючи, не обмежуючись, піримідиніл, піроліл, піразиніл, триазиніл або піридазиніл) або незаміщеним або заміщеним бициклічним гетероарилом.

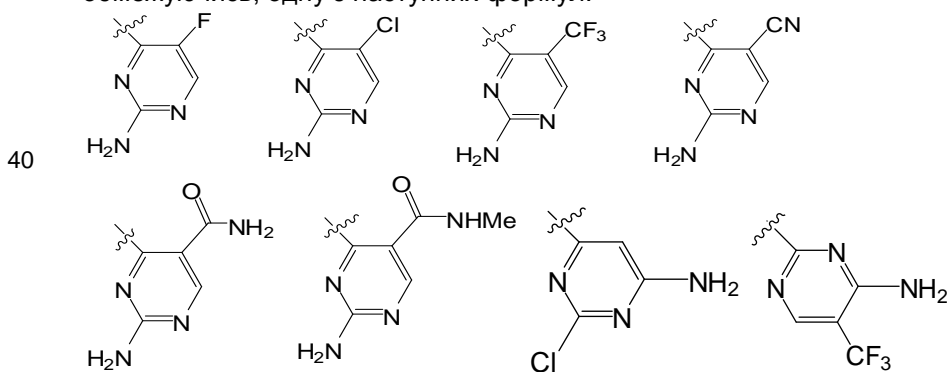
У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є моноциклічним гетероарилом наступної формули:

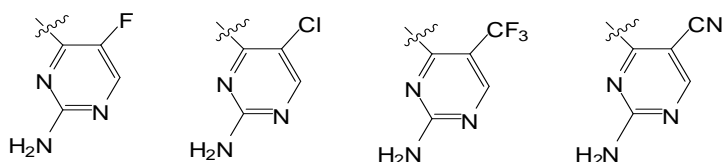


де  $\text{R}^a$  є воднем, гало, фосфатом, сечовиною, карбонатом, незаміщеним або заміщеним аміно, незаміщеним або заміщеним алкілом, незаміщеним або заміщеним алкенілом, незаміщеним або заміщеним алкінілом, незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, незаміщеним або заміщеним гетероалкілом або незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом; і

$\text{R}^{12}$  є H, незаміщеним або заміщеним алкілом, незаміщеним або заміщеним ціано, незаміщеним або заміщеним алкінілом, незаміщеним або заміщеним алкенілом, гало, незаміщеним або заміщеним арилом, незаміщеним або заміщеним гетероарилом, незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом, незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, незаміщеним або заміщеним аміно, карбоною кислотою, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом, незаміщеним або заміщеним амідом, незаміщеним або заміщеним ацилом або незаміщеним або заміщеним сульфонамідом.

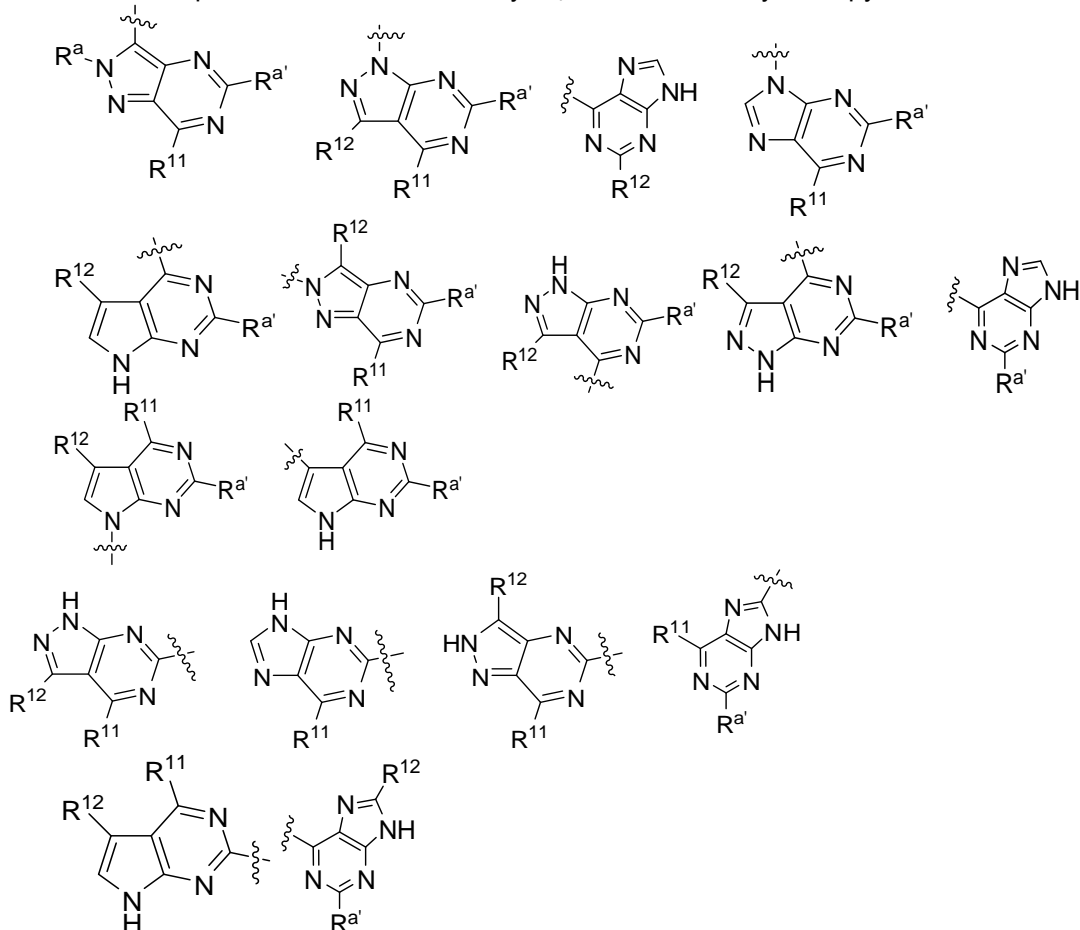
У цьому винаході представлений моноциклічний гетероарил  $W_d$ , включаючи, не обмежуючись, одну з наступних формул:





У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  у формулі, описаній в цьому документі (включаючи, не обмежуючись, I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI і VI-A), є біциклічним гетероарилом, що має, щонайменше, один гетероатом, напр., біциклічним гетероарилом, що має, щонайменше, один кільцевий атом азоту. У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є біциклічним гетероарилом, що має, щонайменше, два гетероатома, напр., біциклічним гетероарилом, що має, щонайменше, два кільцевих атоми азоту. У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є біциклічним гетероарилом, що має два гетероатома в кільці, які пов'язані з ХУ. У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є біциклічним гетероарилом, що має два кільцевих атоми азоту в кільці, до якого приєднаний ХУ. У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є біциклічним гетероарилом, що має чотири гетероатома, напр., біциклічним гетероарилом, що має чотири кільцевих атоми азоту. У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є незаміщеним або заміщеним 4-аміно-1 Н-піразоло[3,4-d] піримідин-1-ілом, незаміщеним або заміщеним 7-аміно-2-метил-2Н-піразоло[4,3-d] піримідин-3-ілом, незаміщеним або заміщеним 6-метиленіл-9Н-пурин-6-ілом або незаміщеним або заміщеним 6-аміно-9Н-пурин-9-ілом.

У деяких варіантах втілення винаходу  $W_d$  є однією з наступних груп:



де  $R^a$  є воднем, гало, фосфатом, сечовиною, карбонатом, незаміщеним або заміщеним аміно, незаміщеним або заміщеним алкілом, незаміщеним або заміщеним алкенілом, незаміщеним або заміщеним алкінілом, незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, незаміщеним або заміщеним гетероалкілом, або незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом;

$R^{11}$  є воднем, незаміщеним або заміщеним алкілом, гало (який включає -I, -F, -Cl або -Br), незаміщеним або заміщеним аміно, незаміщеним або заміщеним амідом, гідроксі або незаміщеним або заміщеним алкоксі, фосфатом, незаміщеною або заміщеною сечовиною або карбонатом; і

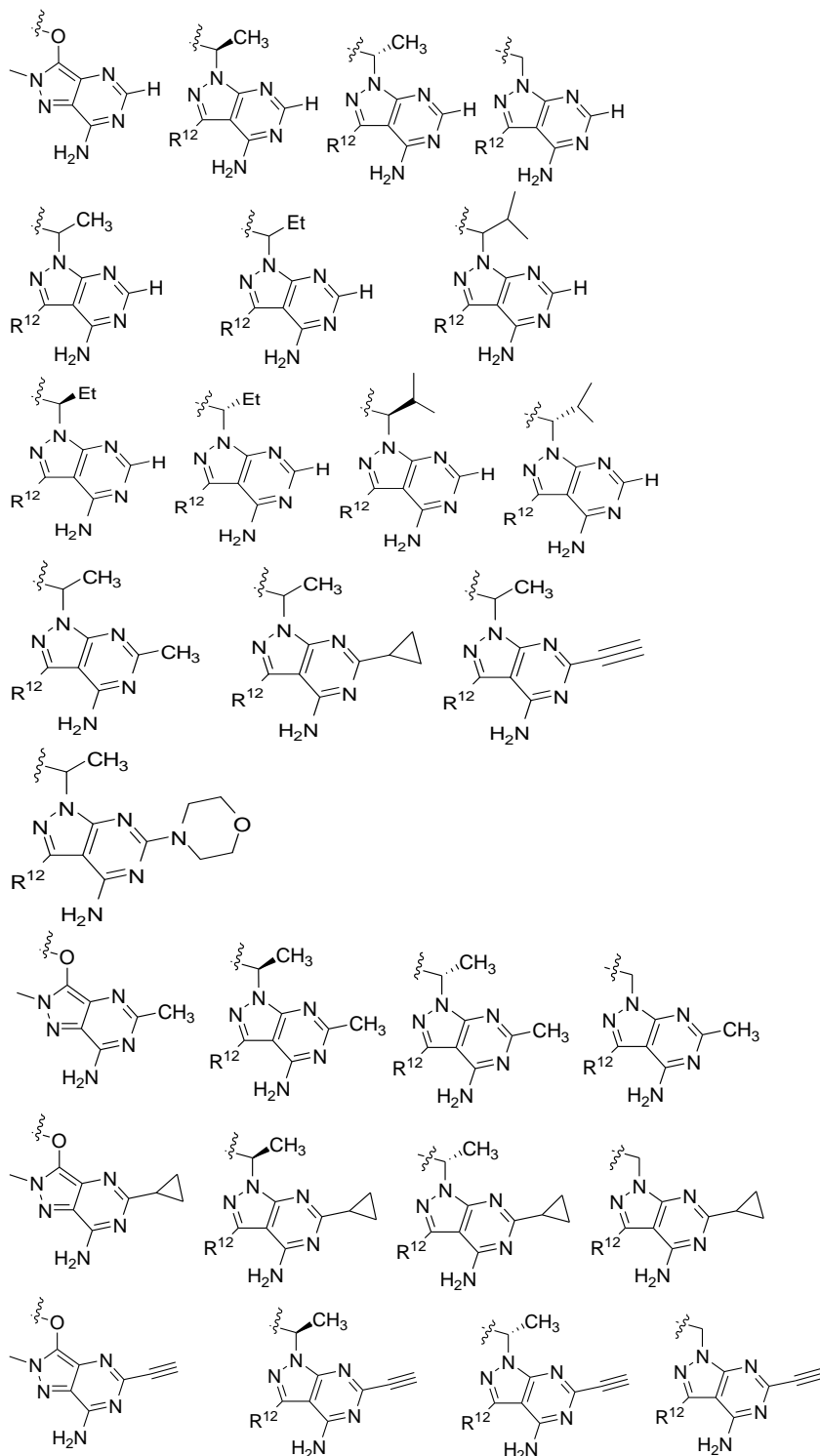
$R^{12}$  є H, незаміщеним або заміщеним алкілом, незаміщеним або заміщеним ціано,

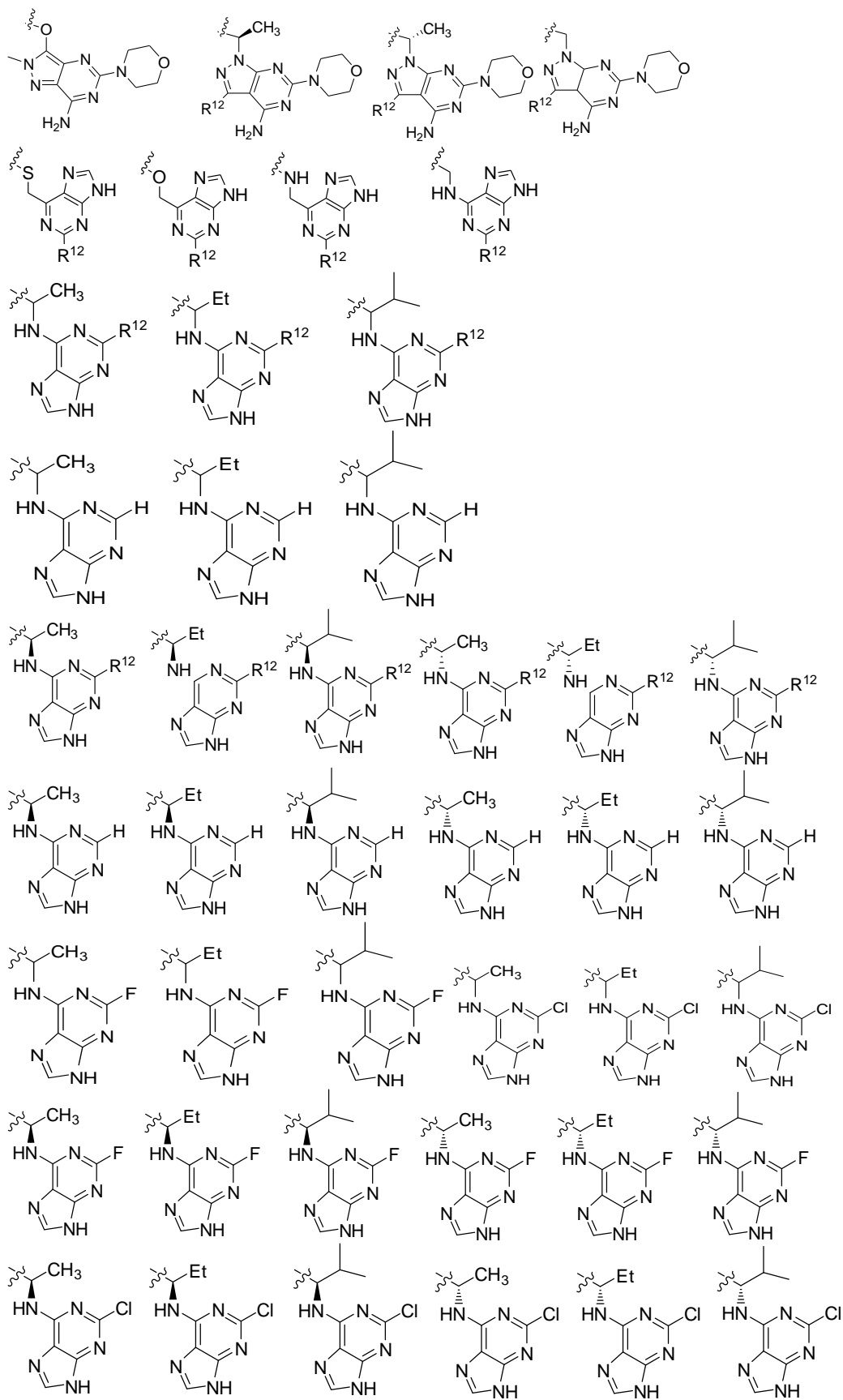
незаміщеним або заміщеним алкинілом, незаміщеним або заміщеним алкенілом, гало, незаміщеним або заміщеним арилом, незаміщеним або заміщеним гетероарилом, незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом, незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, незаміщеним або заміщеним аміно, карбоною кислотою, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом, незаміщеним або заміщеним амідом, незаміщеним або заміщеним ацилом або незаміщеним або заміщеним сульфонамідом.

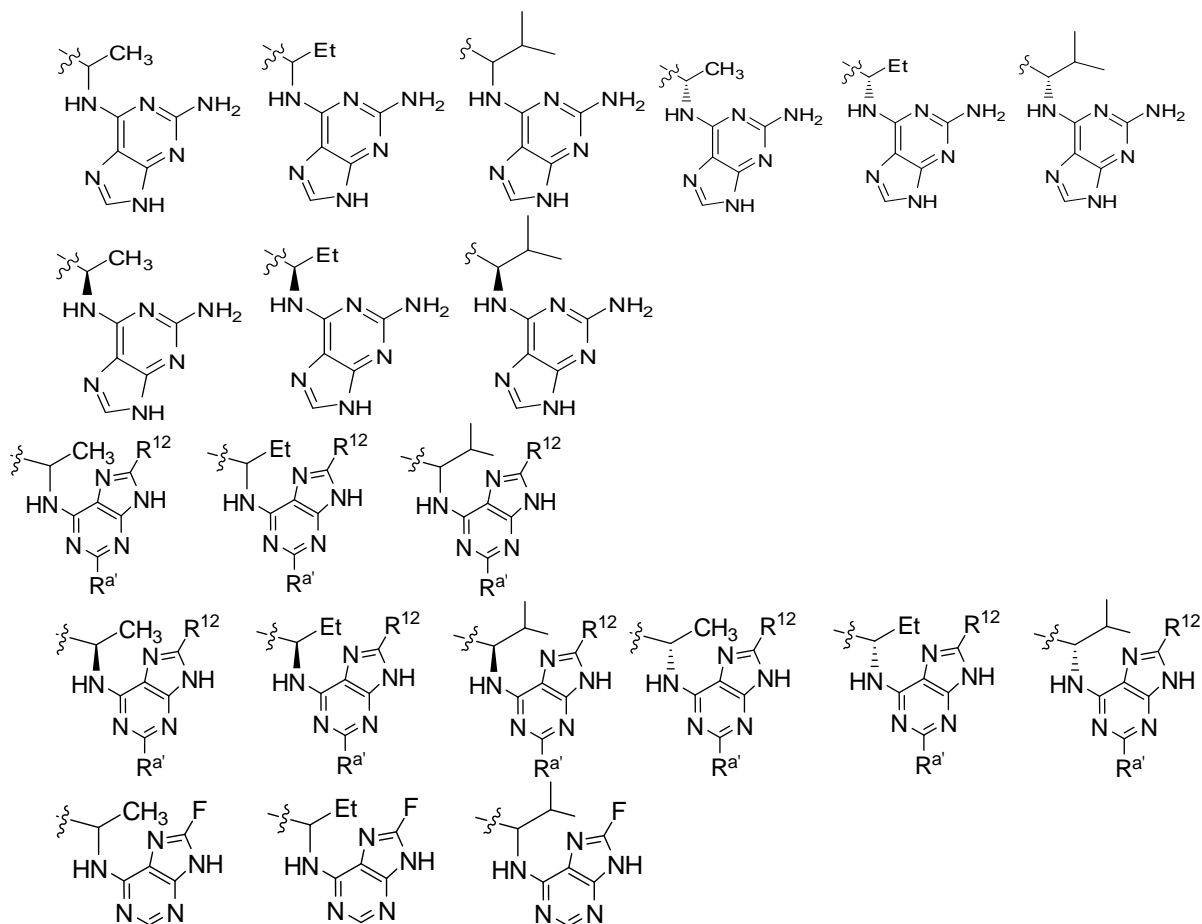
У деяких варіантах  $W_d$  сполук формули I, де  $R^a$  є алкілом, алкинілом, циклоалкілом, гетероалкілом або гетероциклоалкілом, він є заміщеним фосфатом, сечовиною або карбонатом.

У деяких варіантах  $W_d$  сполук формули I, де  $R^{11}$  є алкілом, аміно, амідом, гідроксі або алкоксі, він є заміщеним фосфатом, сечовиною або карбонатом.

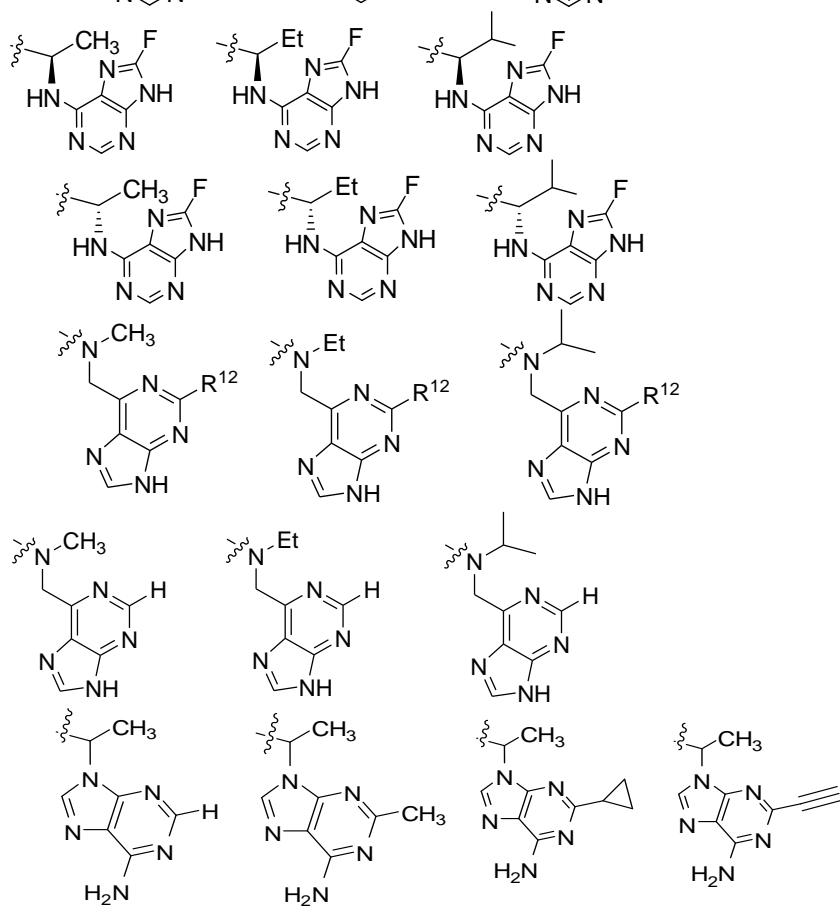
У деяких варіантах сполук формули I,  $-X-Y-W_d$  є однією з наступних груп:





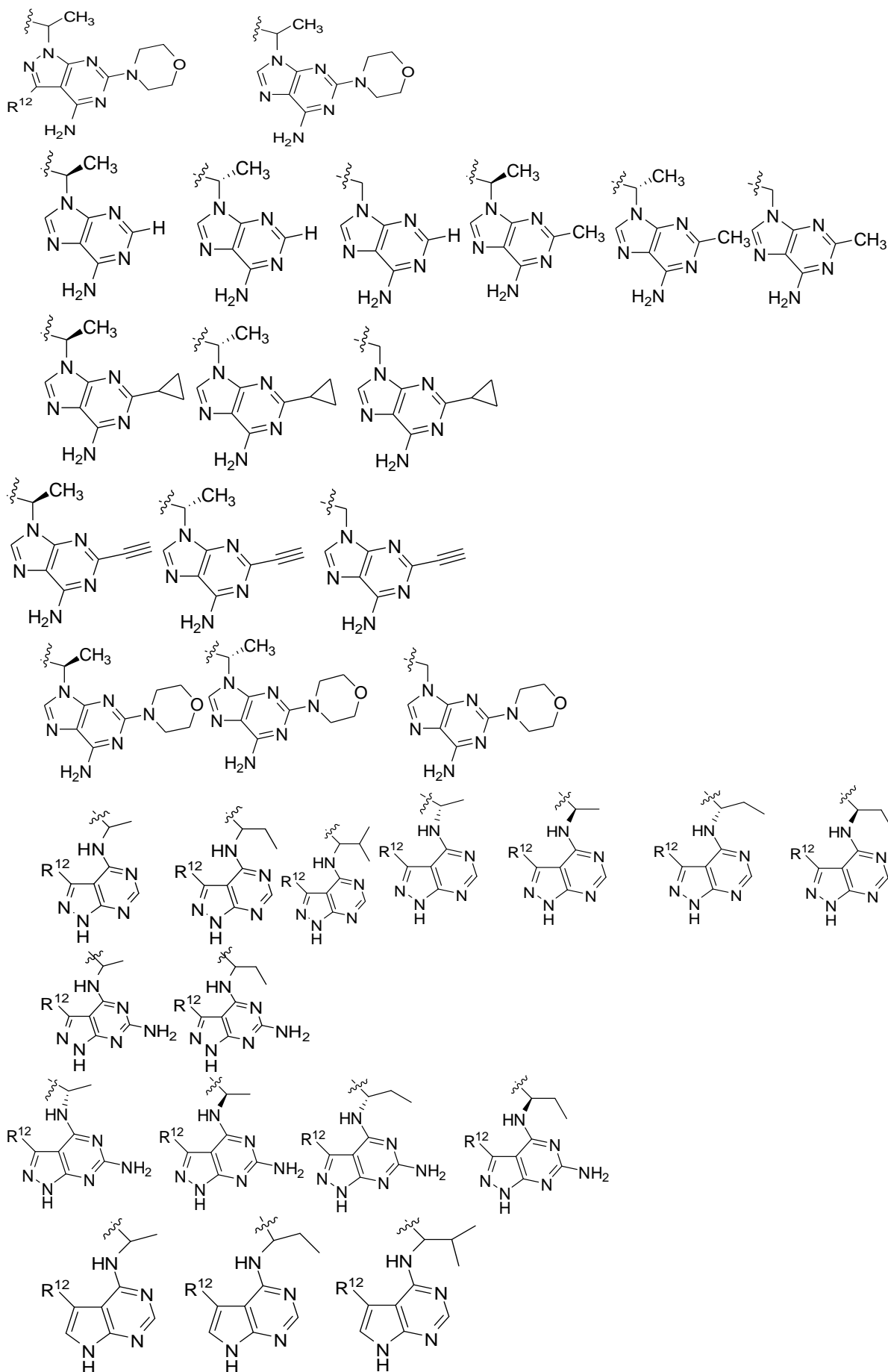


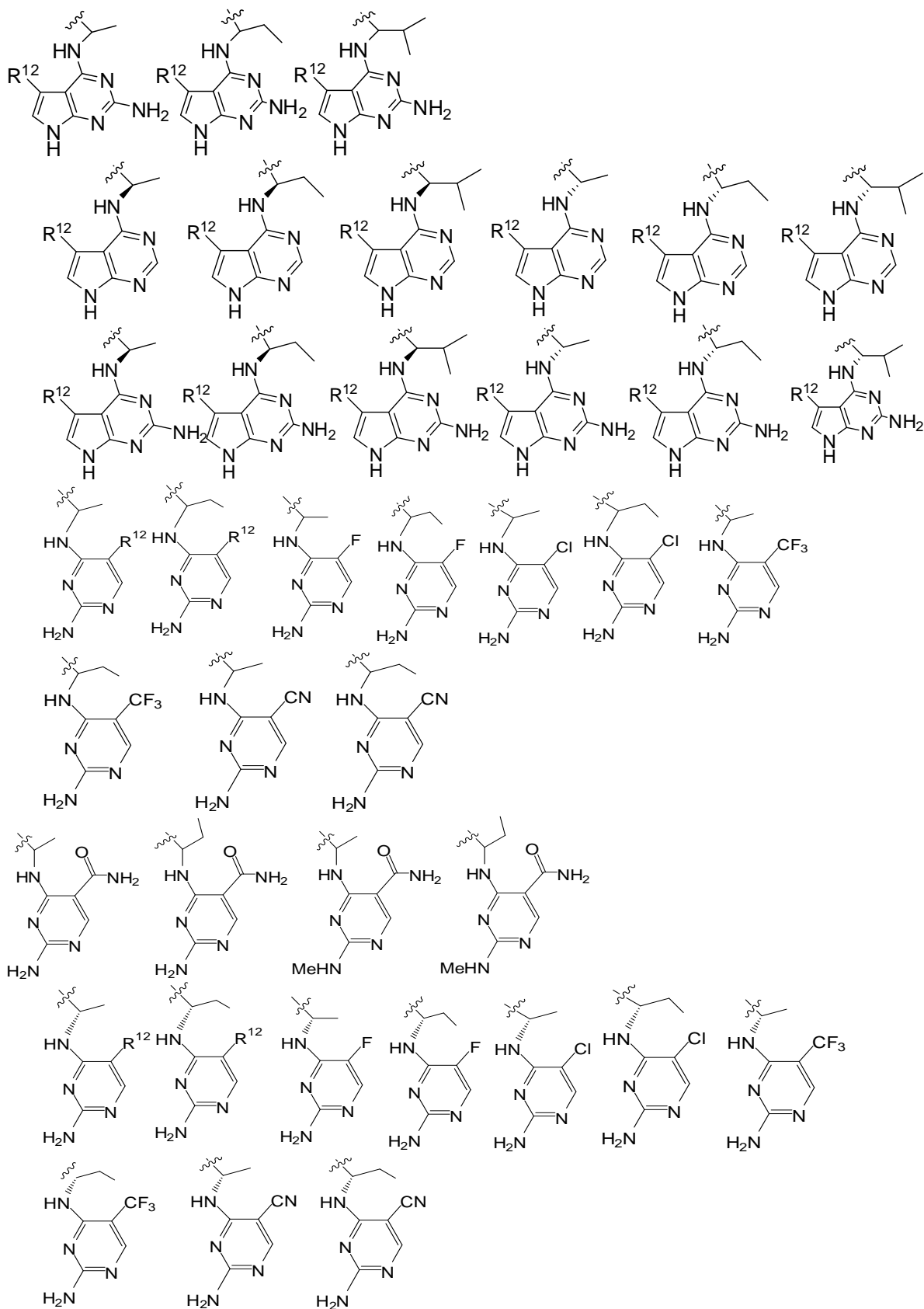
5



10

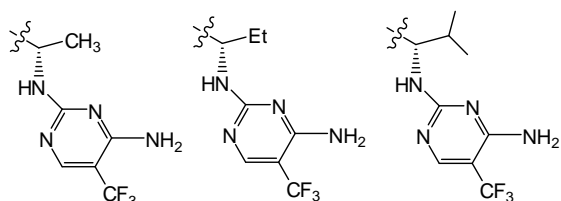
5









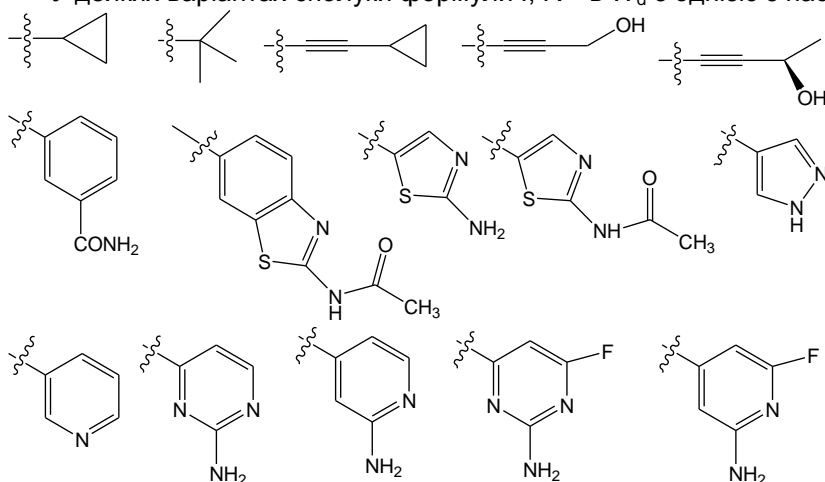


У деяких варіантах сполуки формули I,  $R^{12}$  є членом, вибраним із групи, що складається з водню, ціано, гало, незаміщеного або заміщеного алкілу, незаміщеного або заміщеного алкінілу й незаміщеного або заміщеного алкенілу. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{12}$  є незаміщеним або заміщеним арилом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{12}$  є незаміщеним або заміщеним гетероарилом, що включає, не обмежуючись, гетероарил, що має 5-членне кільце, гетероарил, що має шестичленне кільце, гетероарил, що має, щонайменше, один кільцевий атом азоту, гетероарил із двома кільцевими атомами азоту, моноциклічний гетероарил і біциклічний гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{12}$  є незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом, що включає, не обмежуючись, гетероциклоалкіл з одним кільцевим атомом азоту, гетероциклоалкіл з одним кільцевим атомом кисню,  $R^{12}$  є гетероциклоалкілом з одним кільцевим атомом сірки, 5-членним гетероциклоалкілом, 6-членним гетероциклоалкілом, насиченим гетероциклоалкілом, ненасиченим гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілом, що має ненасичену групу, пов'язану з гетероциклоалкіловим кільцем, гетероциклоалкілом, заміщеним оксо-групою й гетероциклоалкілом, заміщеним двома оксо-групами. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{12}$  є незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, включаючи, не обмежуючись, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклоалкіл, заміщений однією оксо-групою, циклоалкіл, що має ненасичену групу, пов'язану із циклоалкіловим кільцем. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{12}$  є незаміщеним або заміщеним амідом, карбоною кислотою, незаміщеним або заміщеним ацилокси, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом, незаміщеним або заміщеним ацилом або незаміщеним або заміщеним сульфонамідом.

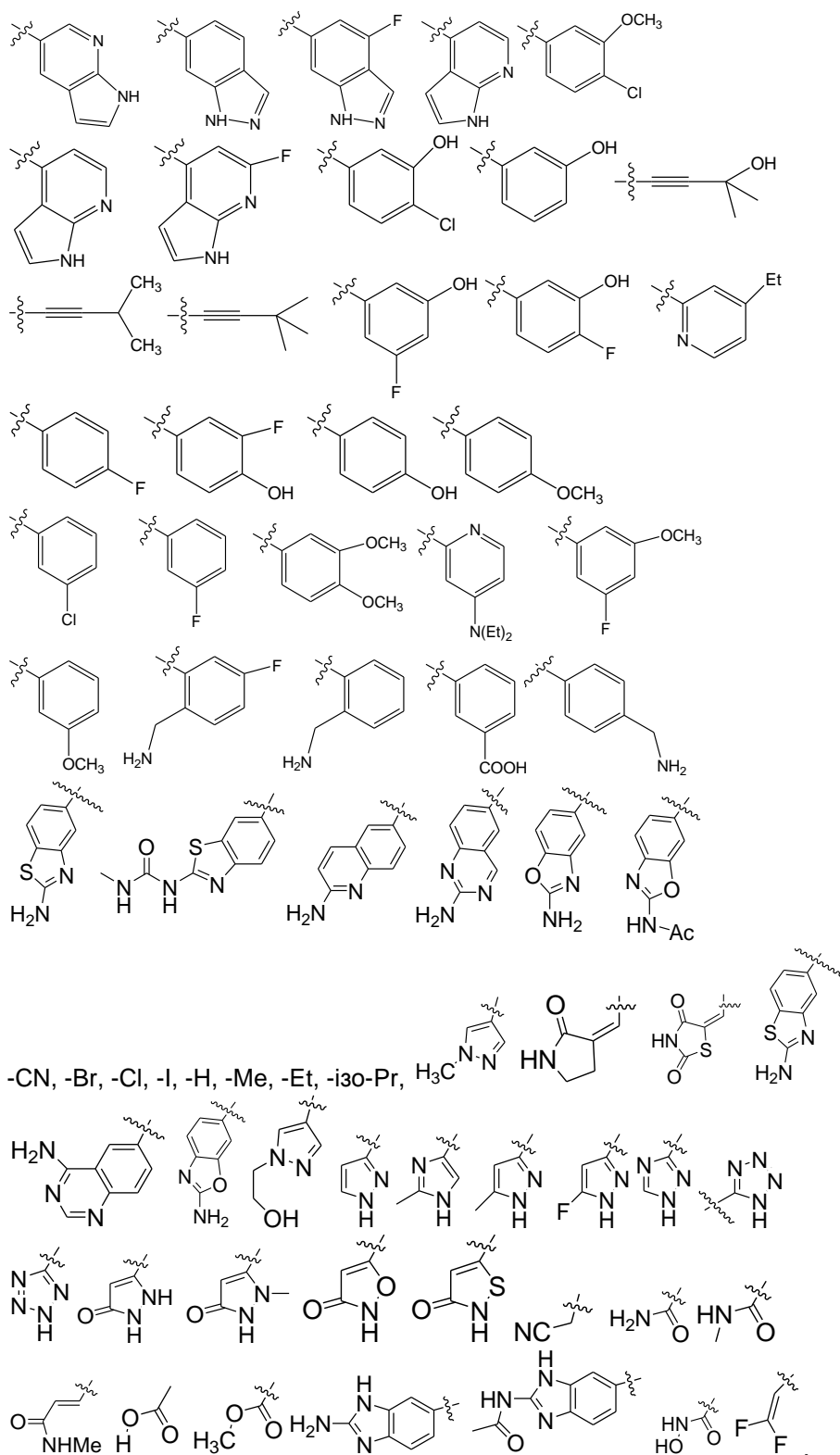
У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^{12}$  є алкілом, алкінілом, алкенілом, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, він є заміщеним фосфатом. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^{12}$  є алкілом, алкінілом, алкенілом, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, він є заміщеним сечовиною. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^{12}$  є алкілом, алкінілом, алкенілом, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, він є заміщеним карбонатом.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^{12}$  є алкілом, алкінілом, алкенілом, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, циклоалкілом, алкоксикарбонілом, амідом, ацилокси, ацилом або сульфонамідом, то він є заміщеним одним або більше алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідроксі або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкокси, амідом, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл або сульфонамідом можуть бути заміщеними.

У деяких варіантах сполуки формули I,  $R^{12}$  в  $W_d$  є однією з наступних груп:

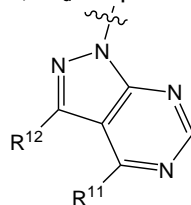


5



10

У деяких варіантах сполуки формули I, W<sub>d</sub> є піразолопіримідином формули III:



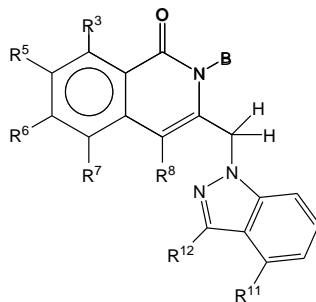
Формула III

15

де R<sup>11</sup> є H, алкілом, гало, аміно, амідом, гідроксі або алкокси, і R<sup>12</sup> є H, алкілом, алкінілом,

алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{11}$  є аміно, і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{11}$  є аміно, і  $R^{12}$  є алкілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{11}$  є аміно, і  $R^{12}$  є моноциклічним гетероарилом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{11}$  є аміно, і  $R^{12}$  є біциклічним гетероарилом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{11}$  є аміно, і  $R^{12}$  є ціано, аміно, карбоною кислотою, ацилокси, алкоксикарбонілом або амідом.

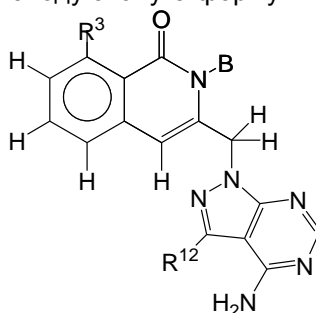
У деяких варіантах втілення цього винаходу сполука формули I є сполукою, що має структуру формули IV:



Формула IV

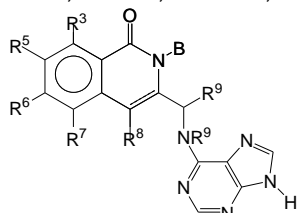
У деяких варіантах сполука формули IV,  $R^{11}$  є H, алкілом, гало, аміно, амідом, гідроксі або алкокси, і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом. В іншому варіанті втілення винаходу  $R^{11}$  є аміно, і  $R^{12}$  є алкілом, алкенілом, гетероарилом, арилом або гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{11}$  є аміно, і  $R^{12}$  є ціано, аміно, карбоною кислотою, алкоксикарбонілом або амідом.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули IV має структуру формули IV-A:

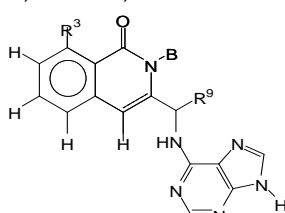


Формула IV-A

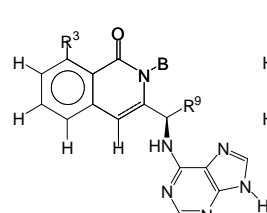
У цьому винаході представлені також сполуки формули I, що мають структуру формул V, V-A1, V-A2, V-B, VI, VI-A, VII-A1, VII-A2, VIII-A1, VIII-A2, IX-A1, IX-A2, X-A1, X-A2, XI-A1, XI-A2, XII-A, XII-A1, XII-A2, XIII-A, XIII-A1, XIII-A2, XIV-A, XIV-A1, XIV-A2, XV-A, XV-A1, XV-A2, XVI-A, XVI-A1, XVI-A2, XVII-A, XVII-A1, XVII-A2, XVIII-A, XVIII-A1 або XVIII-A2:



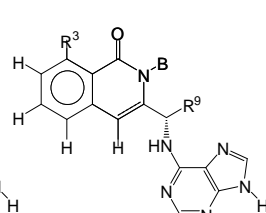
Формула V



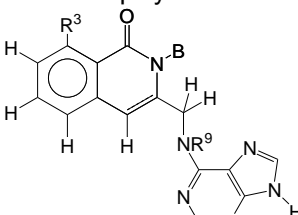
Формула V-A



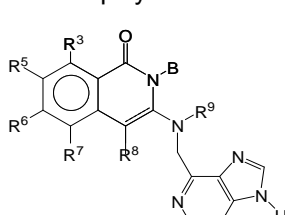
Формула V-A1



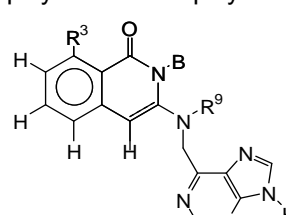
Формула V-A2



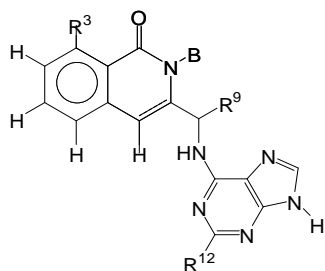
Формула V-B



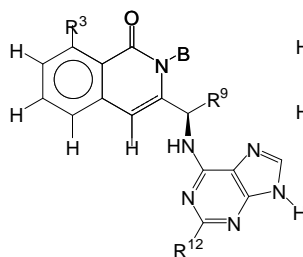
Формула VI



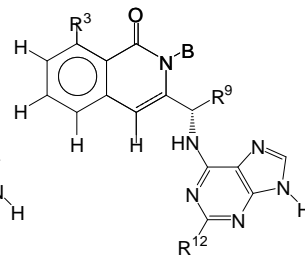
Формула VI-A



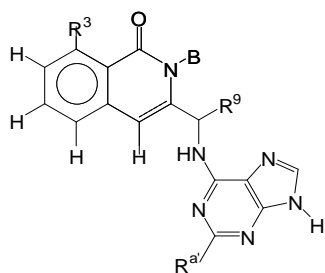
Формула VII-A



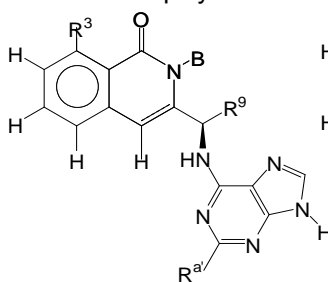
Формула VII-A1



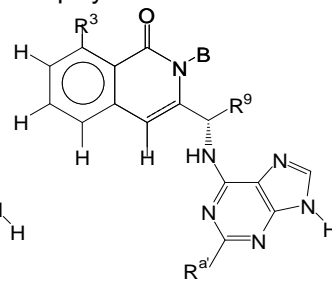
Формула VII-A2



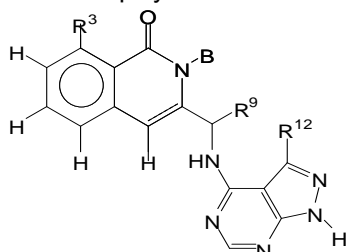
Формула VIII-A



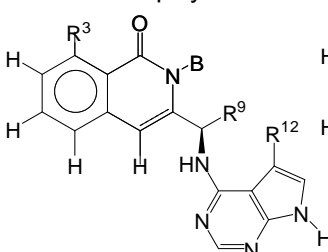
Формула VIII-A1



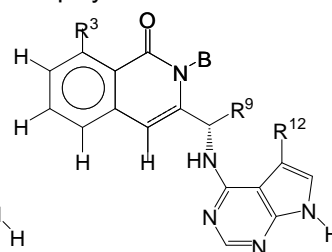
Формула VIII-A2



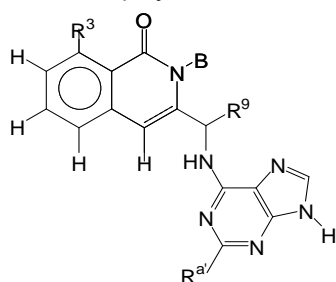
Формула IX-A



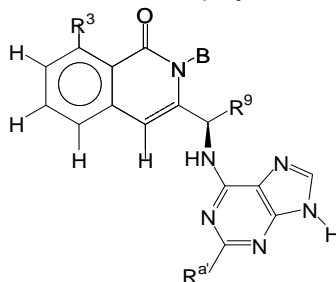
Формула IX-A1



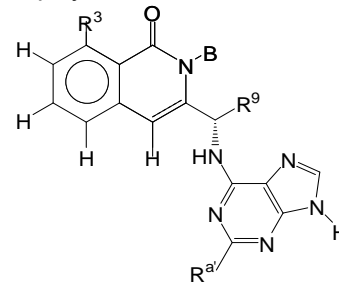
Формула IX-A2



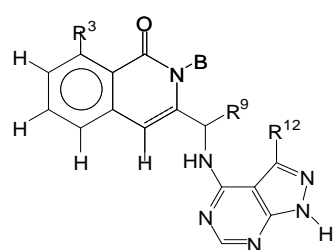
Формула X-A



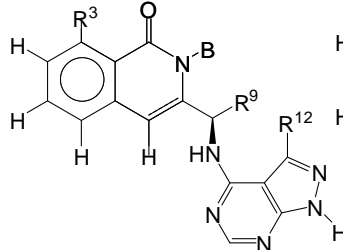
Формула X-A1



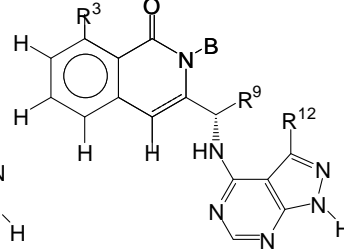
Формула X-A2



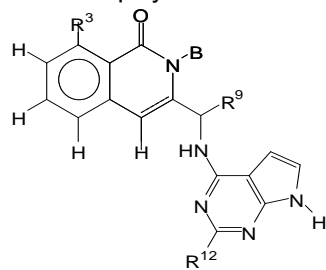
Формула XI-A



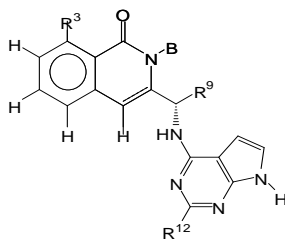
Формула XI-A1



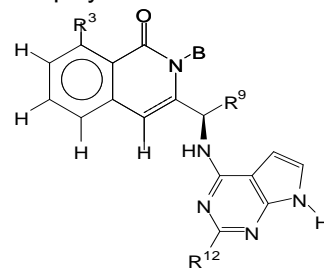
Формула XI-A2



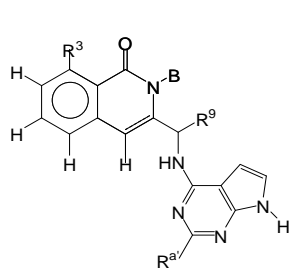
Формула XII-A



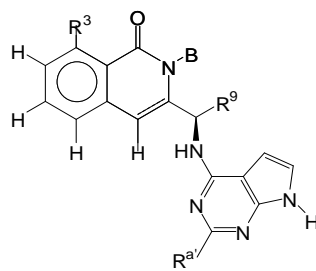
Формула XII-A1



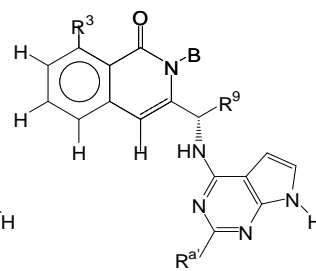
Формула XII-A2



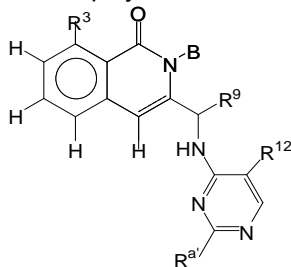
Формула XIII-A



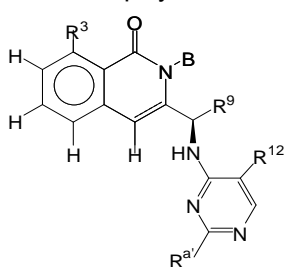
Формула XIII-A1



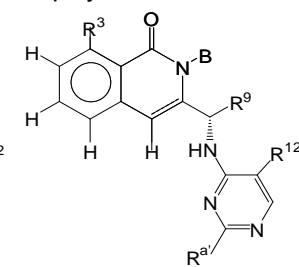
Формула XIII-A2



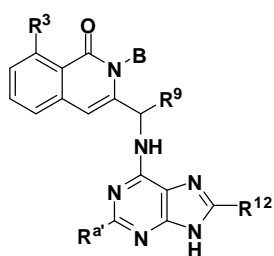
Формула XIV-A



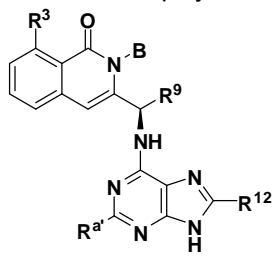
Формула XIV-A1



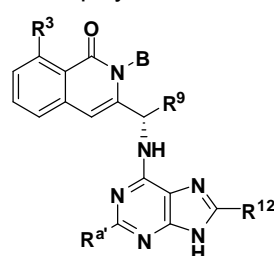
Формула XIV-A2



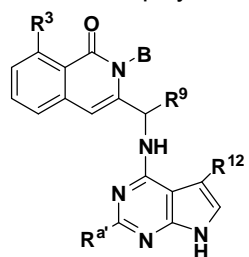
Формула XV-A



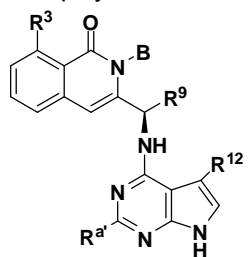
Формула XV-A1



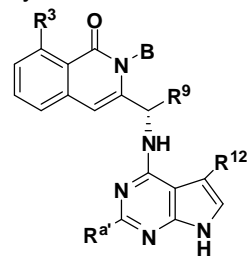
Формула XV-A2



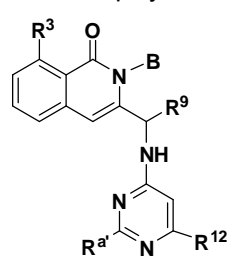
Формула XVI-A



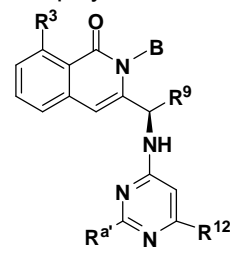
Формула XVI-A1



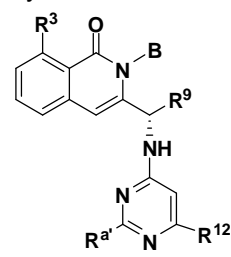
Формула XVI-A2



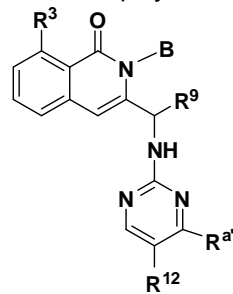
Формула XVII-A



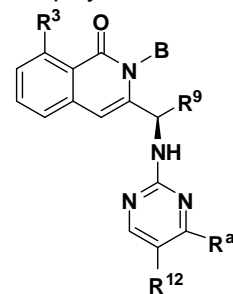
Формула XVII-A1



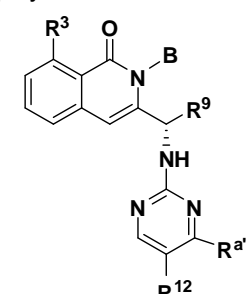
Формула XVII-A2



Формула XVIII-A



Формула XVIII-A1

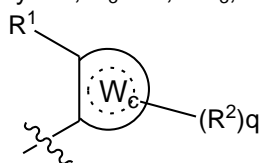


Формула XVIII-A2

Будь-які з описаних елементів і їхніх замінників у сполуках формули I можуть

використовуватися в будь-яких комбінаціях.

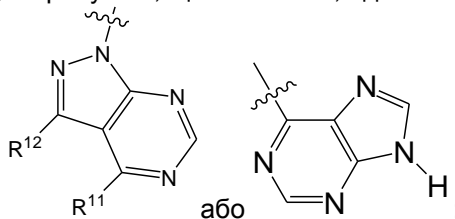
В одному аспекті, для сполук формули I,  $R_3$  є H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl або F; і В є групою формули II:



Формула II

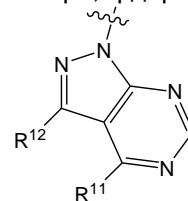
- 5 де  $W_c$  є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом;  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, - $CH_3$ , ізопропілом, - $CF_3$ , - $OCH_3$ , нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано або нітро; q є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X відсутній або є  $(CH_2)_z$ ; z дорівнює 1; Y відсутній або є  $-N(R^9)-$ ;  $R^9$  є воднем,  $C_1$ - $C_{10}$ алкілом,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкілом або  $C_2$ - $C_{10}$ гетероалкілом; присутнім є, щонайменше, один з X і Y; і  $W_d$  є піразолопіримідином або пурином. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо присутні X і Y, і  $W_d$  є пурином, то  $-N(R^9)-$  є -NH-.

В іншому аспекті, для сполук формули I,  $R_3$  є H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl або F; В є групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом,  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, - $CH_3$ , ізопропілом, - $CF_3$ , - $OCH_3$ , нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано або нітро; q дорівнює 0, 1 або 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X відсутній або є  $(CH_2)_z$ ; z дорівнює 1; Y відсутній або є  $-N(R^9)-$ ;  $R^9$  є воднем, метилом або етилом; є присутнім, щонайменше, один з X і Y;  $W_d$  є:



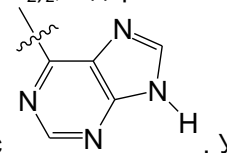
$R^{11}$  є аміно; і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо присутні X і Y, і  $W_d$  є пурином, то  $-N(R^9)-$  є -NH-.

20 В іншому аспекті для сполук формули I,  $R_3$  є H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl або F; В є групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом,  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, - $CH_3$ , ізопропілом, - $CF_3$ , - $OCH_3$ , нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано або нітро; q дорівнює 0,



1 або 2; X є  $(CH_2)_z$ ; z дорівнює 1;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; Y відсутній і  $W_d$  є:  $R^{11}$  є аміно; і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом.

В іншому аспекті  $R_3$  є H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl або F; В є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом,  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, - $CH_3$ , ізопропілом, - $CF_3$ , - $OCH_3$ , нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано або нітро; q дорівнює 0, 1 або 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X є  $(CH_2)_z$ ; z дорівнює 1;



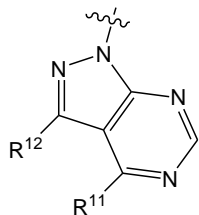
X є  $(CH_2)_z$ ; z дорівнює 1; Y є  $-N(R^9)-$ ;  $R^9$  є воднем, метилом або етилом; і  $W_d$  є деяких варіантах втілення винаходу Y є -NH-.

В іншому аспекті для сполук формули I,  $R_3$  є арилом, гетероарилом, H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl або F; В є групою формули II;

де  $W_c$  є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, і q є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4;  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, - $CH_3$ , ізопропілом, - $CF_3$ , - $OCH_3$ , нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано, нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X відсутній або є  $(CH(R^9))_z$ ; z є цілим числом з 1, 2, 3 або 4; Y відсутній або є  $-N(R^9)-$  або  $-N(R^9)CH(R^9)-$ ;  $R^9$  є воднем, алкілом, циклоалкілом або гетероалкілом; є присутнім, щонайменше, один з X і Y; і  $W_d$  є піразолопіримідином або пурином. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо X є присутнім, і Y є  $-N(R^9)-$ , і  $W_d$  є пурином, то Y є -NH-.

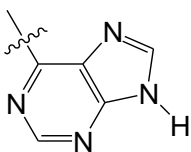
В іншому аспекті для сполук формули I,  $R_3$  є арилом, гетероарилом, H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl або F; В

- є алкілом або групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом,  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, ізопропілом, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано, нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X відсутній або є (CH( $R^9$ ))<sub>z</sub>; z є цілим числом з 1, 2, 3 або 4; Y відсутній або є -N( $R^9$ )- або -N( $R^9$ )CH( $R^9$ )-;  $R^9$  є воднем, метилом або етилом; є присутнім, щонайменше, один з X і Y;



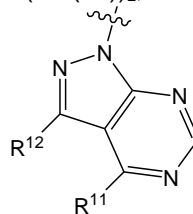
$W_d$  є:

або



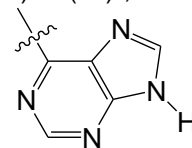
;  $R^{11}$  є аміно; і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, циклоалкілом, ціано, аміно, карбоною кислотою, алкоксикарбонілом або амідом. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо є присутнім X, і Y є -N( $R^9$ )-, і  $W_d$  є пурином, то Y є -NH-.

- 10 В іншому аспекті для сполук формули I,  $R_3$  є H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl або F; B є алкілом або групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом,  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, ізопропілом, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано, нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X є (CH( $R^9$ ))<sub>z</sub>; z є цілим числом, рівним 1; Y



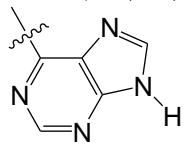
відсутній;  $R^9$  є воднем, метилом або етилом;  $W_d$  є: ;  $R^{11}$  є аміно; і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, циклоалкілом, ціано, аміно, карбоною кислотою, алкоксикарбонілом або амідом.

- 15 В іншому аспекті для сполук формули I,  $R_3$  є арилом, гетероарилом, H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl або F; B є групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом,  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, ізопропілом, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано, нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X відсутній або є (CH( $R^9$ ))<sub>z</sub>; z є цілим числом, рівним 1; Y відсутній або є -N( $R^9$ )- або -N( $R^9$ )CH( $R^9$ )-;  $R^9$  є воднем, метилом або



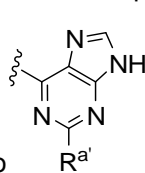
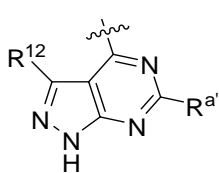
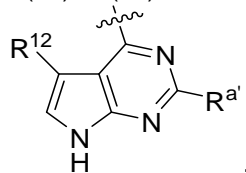
етилом; є присутнім, щонайменше, один з X і Y;  $W_d$  є: . У деяких варіантах втілення винаходу, якщо X є присутнім, і Y є -N( $R^9$ )-, а  $W_d$  є пурином, то Y є -NH-.

- 25 В іншому аспекті, для сполук формули I,  $R_3$  є арилом, гетероарилом, H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl або F; B є групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом,  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, ізопропілом, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано, нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X відсутній; Y є -N( $R^9$ )CH( $R^9$ )-;  $R^9$  є



воднем, метилом або етилом;  $W_d$  є:

- 30 В іншому аспекті для сполук формули I,  $R_3$  є арилом, гетероарилом, H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl або F; B є алкілом або групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом,  $R^1$  є H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, ізопропілом, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, нітро або фосфатом;  $R^2$  є гало, гідроксі, ціано або нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є H; X відсутній або є (CH( $R^9$ ))<sub>z</sub>; z є цілим числом з 1, 2, 3 або 4; Y відсутній або є -N( $R^9$ )- або -N( $R^9$ )CH( $R^9$ )-;  $R^9$  є воднем, метилом або етилом; є присутнім, щонайменше, один з X і Y;  $W_d$  є:

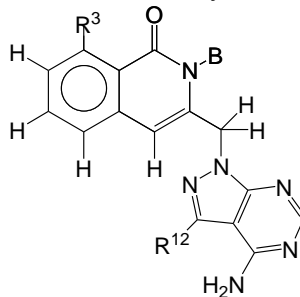


- 35 , або ;  $R^{a'}$  є воднем, гало або аміно; і  $R^{12}$  є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, циклоалкілом,



ціано, аміно, карбоною кислотою, алкоксикарбонілом або амідом. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо є присутнім X, і Y є  $-N(R^9)-$ , і  $W_d$  є пурином, то Y є  $-NH-$ .

Описано додаткові типові сполуки цього винаходу, які мають субструктуру формули IV-A.



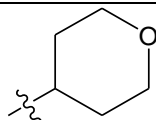
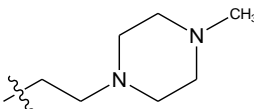
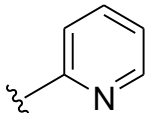
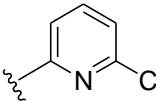
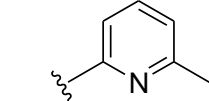
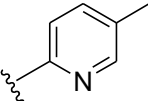
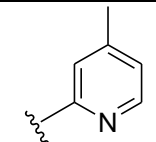
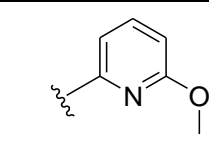
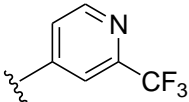
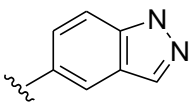
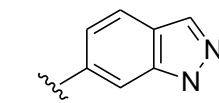
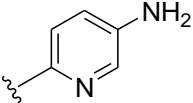
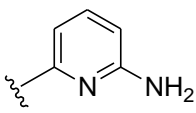
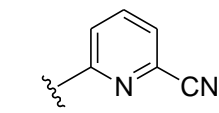
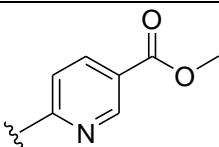
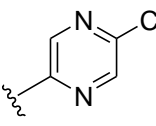
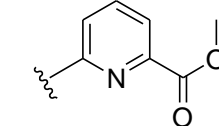
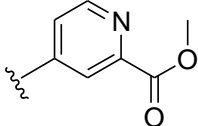
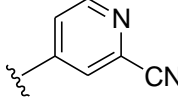
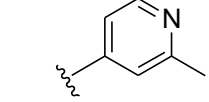
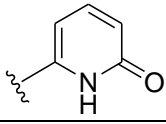
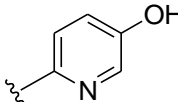
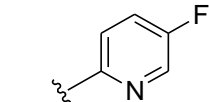
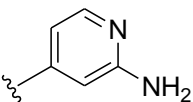
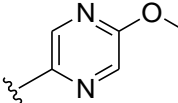
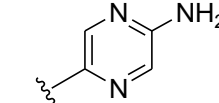
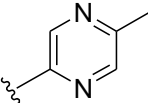
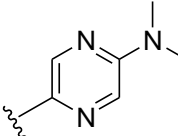
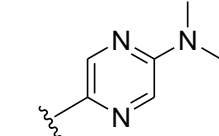
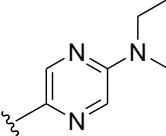
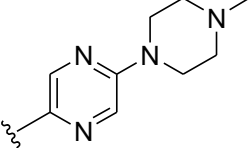
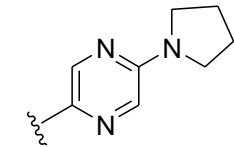
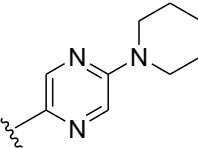
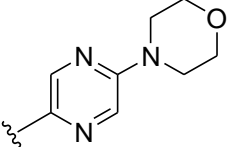
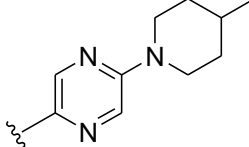
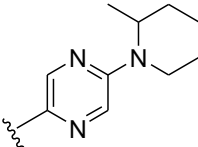
Формула IV-A

Деякі ілюстративні сполуки цього винаходу, що мають структуру формули IV-A, включають сполуки, у яких  $R^3$  є  $-H$ ,  $-Cl$ ,  $-F$  або  $-CH_3$  у сполученні з кожною із груп В, описаних у таблиці 1, і кожним з  $R^{12}$ , описаних у таблиці 2. Сполука формули IV-A включає будь-які комбінації  $R^3$ , В і  $R^{12}$ . Додаткові типові сполуки формули IV-A представлені в таблиці 4.

Таблиця 1

Ілюстративні групи В сполук формули I

№ підкласу	В	№ підкласу	В	№ підкласу	В
B-1		B-2		B-3	$-CH(CH_3)_2$
B-4		B-5		B-6	
B-7		B-8		B-9	
B-10		B-11		B-12	
B-13		B-14		B-15	
B-16		B-17		B-18	
B-19		B-20		B-21	
B-22		B-23		B-24	

№ підкласу	B	№ підкласу	B	№ підкласу	B
B-25		B-26		B-27	
B-28		B-29		B-30	
B-31		B-32		B-33	
B-34		B-35		B-36	
B-37		B-38		B-39	
B-40		B-41		B-42	
B-43		B-44		B-45	
B-46		B-47		B-48	
B-49		B-50		B-51	
B-52		B-53		B-54	
B-55		B-56		B-57	
B-58		B-59		B-60	

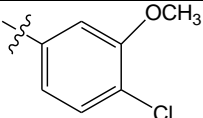
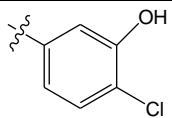
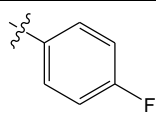
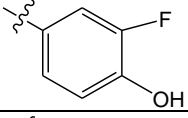
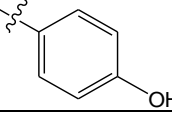
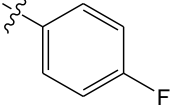
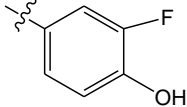
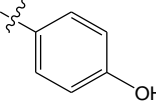
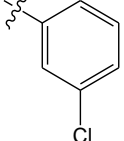
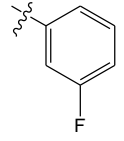
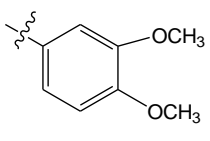
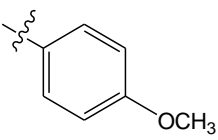
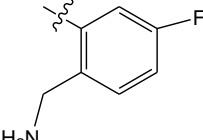
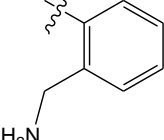
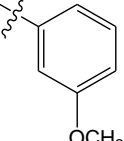
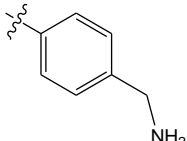
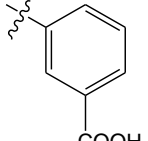
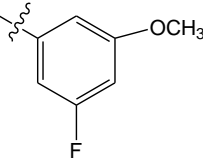
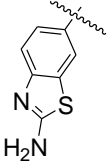
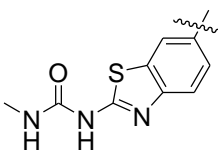
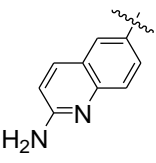
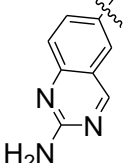
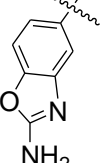
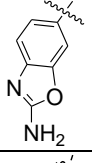
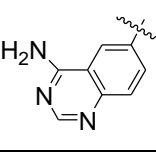
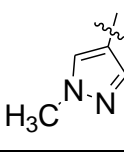
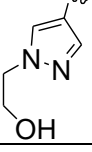
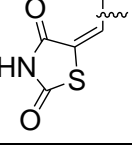
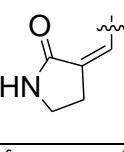
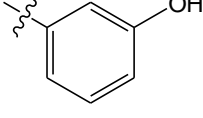
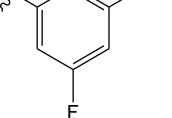
№ підкласу	B	№ підкласу	B	№ підкласу	B
B-61		B-62		B-63	
B-64		B-65		B-66	
B-67		B-68		B-69	
B-70		B-71		B-72	
B-73		B-74		B-75	
B-76		B-77		B-78	
B-79		B-80		B-81	
B-82		B-83		B-84	
B-85		B-86		B-87	-CH <sub>3</sub>
B-88	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	B-89		B-90	
B-91		B-92		B-93	
B-94		B-95		B-96	

№ підкласу	B	№ підкласу	B	№ підкласу	B
B-97		B-98		B-99	
B-100		B-101		B-102	

Таблица 2

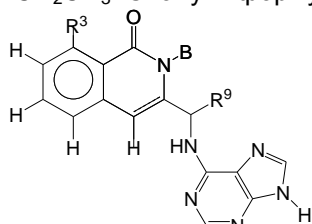
 Ілюстративні R<sup>12</sup> сполук формули І

№ підкласу	R <sup>12</sup>	№ підкласу	R <sup>12</sup>	№ підкласу	R <sup>12</sup>
12-1	-CN	12-2	-Br	12-3	-Cl
12-4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	12-5	-CH <sub>3</sub>	12-6	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12-7		12-8		12-9	
12-10		12-11		12-12	
12-13		12-14		12-15	
12-16		12-17		12-18	
12-19		12-20		12-21	
12-22		12-23		12-24	
12-25		12-26		12-27	
12-28		12-29		12-30	

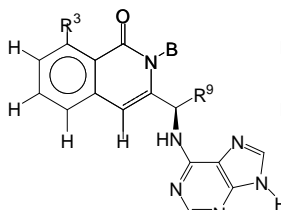
№ підкласу	R <sup>12</sup>	№ підкласу	R <sup>12</sup>	№ підкласу	R <sup>12</sup>
12-31		12-32		12-33	
12-34		12-35	-H	12-36	
12-37		12-38		12-39	
12-40		12-41		12-42	
12-43		12-44		12-45	
12-46		12-47		12-48	
12-49		12-50		12-51	
12-52		12-53		12-54	
12-55		12-56		12-57	
12-58		12-59		12-60	
12-61	-I	12-62		12-63	

№ підкласу	R <sup>12</sup>	№ підкласу	R <sup>12</sup>	№ підкласу	R <sup>12</sup>
12-64		12-65		12-66	
12-67		12-68		12-69	
12-70		12-71		12-72	
12-73		12-74		12-75	
12-76		12-77		12-78	
12-79		12-80		12-81	
12-82		12-83		12-84	
12-85		12-86		12-87	
12-88		12-89		12-90	
12-91		12-92		12-93	
12-94		12-95		12-96	
12-97	-F	12-98		12-99	
12-100		12-101		12-102	

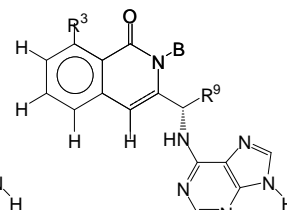
Інші ілюстративні сполуки цього винаходу мають структуру формули V-A, V-A1 або V-A2, де В є групою, описаною в таблиці 1, у сполученні з  $R^3$ , що є -H, -Cl, -F або  $CH_3$ , і  $R^9$ , що є -H, - $CH_3$  або - $CH_2CH_3$ . Сполуки формули V-A, V-A1 або V-A2 включають будь-які комбінації  $R^3$ , В і  $R^9$ .



Формула V-A

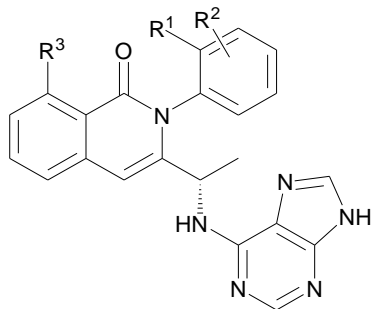


Формула V-A1



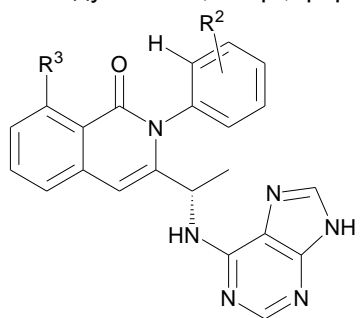
Формула V-A2

5 У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули V-A2 є:



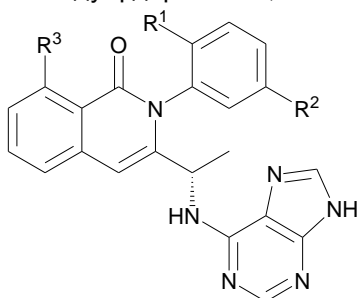
або її фармацевтично прийнятними солями.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є -H, напр., формули:



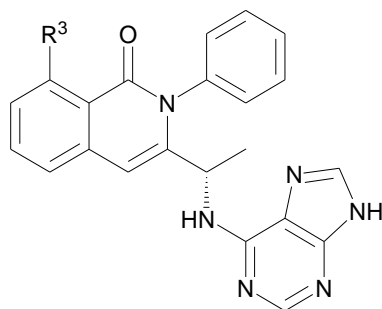
10 або її фармацевтично прийнятними солями.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  дорівнює 1, і  $R^2$  має формулу:



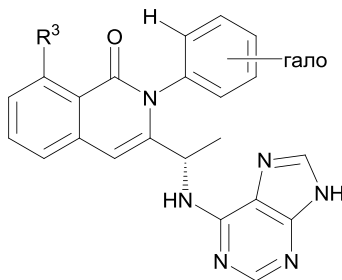
або її фармацевтично прийнятними солями.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є H, і  $R^2$  є H, напр., формули:



або її фармацевтично прийнятними солями.

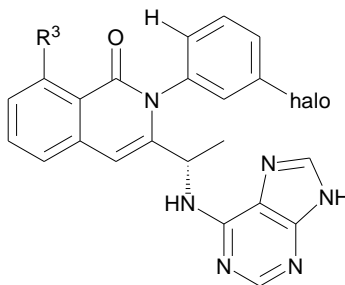
У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є H,  $q$  дорівнює 1, і  $R^2$  є гало (напр., фторо) формули:



5

або її фармацевтично прийнятними солями.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^1$  є H,  $q$  дорівнює 1, і  $R^2$  є гало (напр., фторо) у мета-положенні, напр., формули:

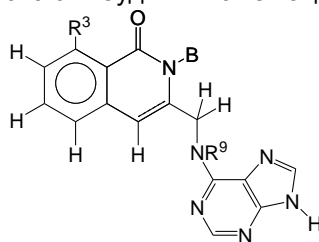


10

або її фармацевтично прийнятними солями.

У деяких варіантах формули VA-2,  $R^3$  є галоалкілом. Наприклад,  $R^3$  є  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$  або  $-CHF_2$ .

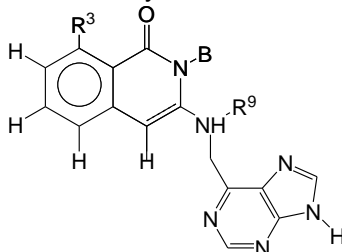
Інші ілюстративні сполуки цього винаходу мають структуру формули V-B, де В є групою, описаною в таблиці 1, у сполученні з  $R^3$ , що є  $-H$ ,  $-Cl$ ,  $-F$  або  $CH_3$ , і  $R^9$ , що є  $-H$ ,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ . Сполуки формули V-У включають будь-які комбінації  $R^3$ , В і  $R^9$ .



15

Формула V-B

Деякі інші ілюстративні сполуки цього винаходу мають структуру формули VI-A, де В є групою, описаною в таблиці 1, у сполученні з  $R^3$ , що є  $-H$ ,  $-Cl$ ,  $-F$  або  $CH_3$ , і  $R^9$ , що є  $-H$ ,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ . Сполуки формули VI-A включають будь-які комбінації  $R^3$ , В і  $R^9$ .



20

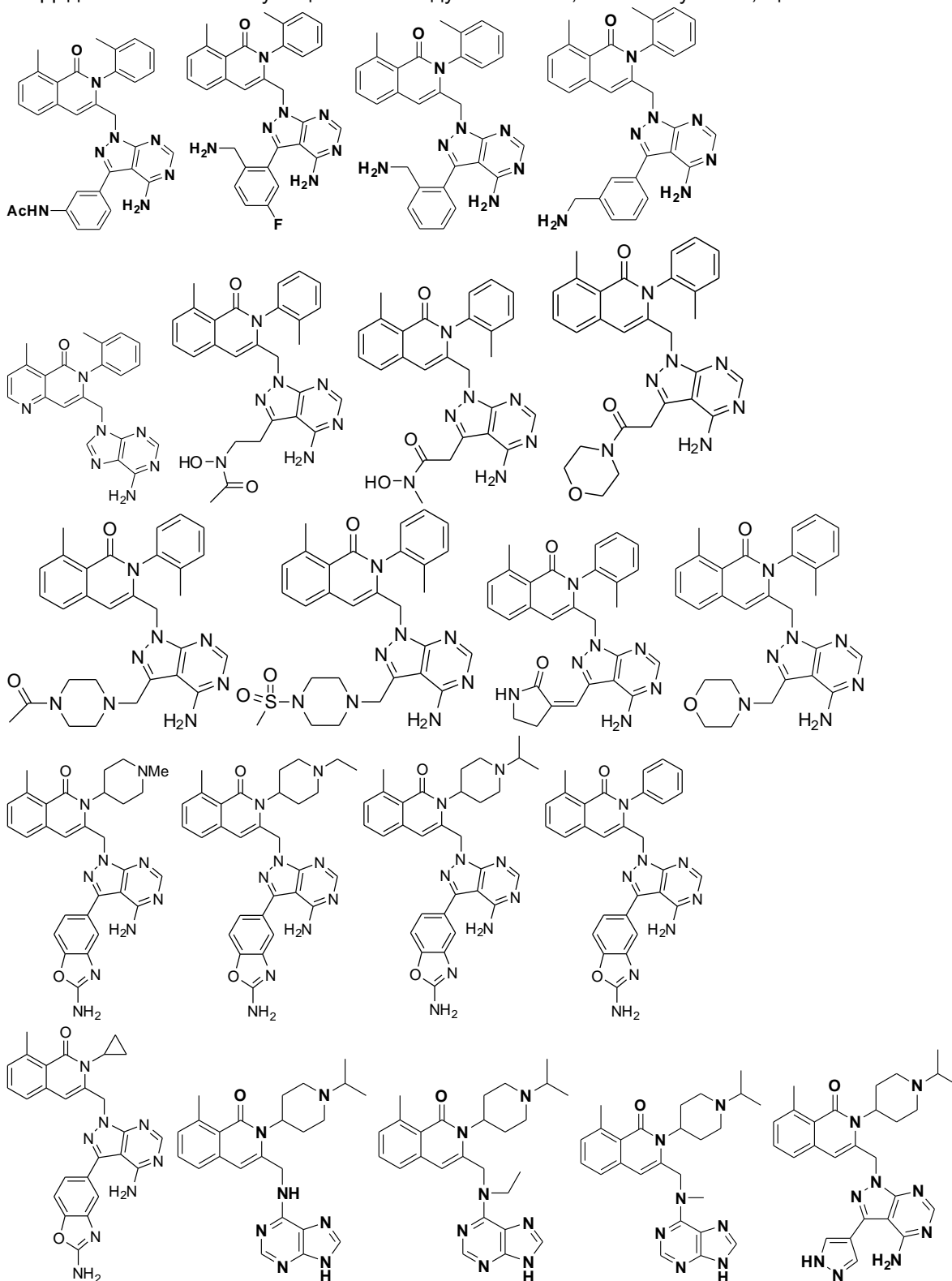


## Формула VI-A

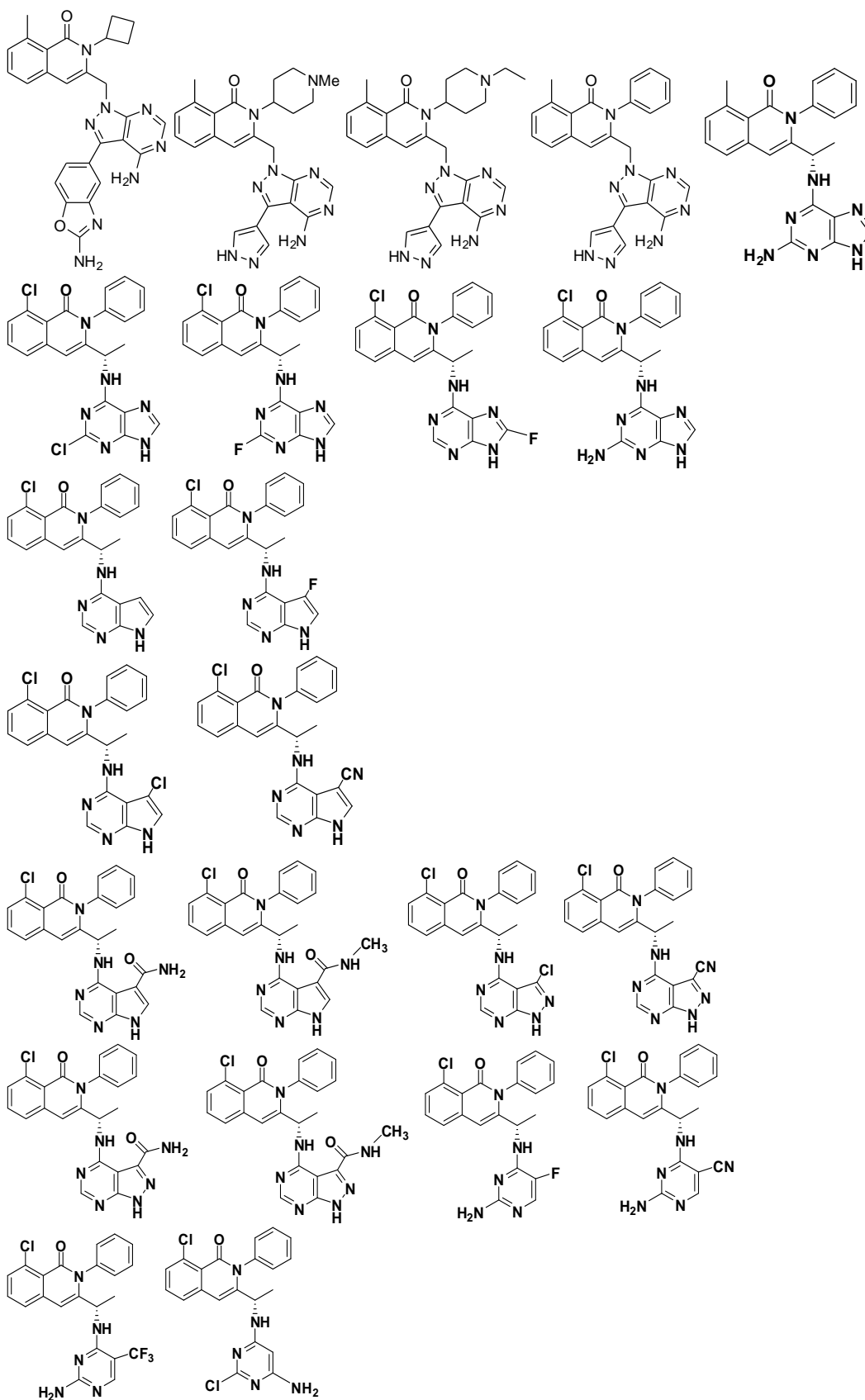
Інші ілюстративні сполуки цього винаходу мають структуру однієї з формул VII-A1, VII-A2, VIII-A1, VIII-A2, IX-A1, IX-A2, X-A1, X-A2, XI-A1, XI-A2, XII-A, XII-A1, XII-A2, XIII-A, XIII-A1, XIII-A2, XIV-A, XIV-A1 або XIV-A2: де В є групою, описаною в таблиці 1, кожний з  $R^{12}$  є таким, як описано в таблиці 2, у комбінації з  $R^3$ , що є -H, -Cl, -F або  $CH_3$ ,  $R^9$  який є -H, - $CH_3$  або - $CH_2CH_3$ , і  $R^a$ , що є -H, -Cl, -F або - $NH_2$ . Сполуки формули VII-A1, VII-A2, VIII-A1, VIII-A2, IX-A1, IX-A2, X-A1, X-A2, XI-A1, XI-A2, XII-A, XII-A1, XII-A2, XIII-A, XIII-A1, XIII-A2, XIV-A, XIV-A1 або XIV-A2: включають будь-які комбінації  $R^a$ ,  $R^3$ , В,  $R^9$  і  $R^{12}$ .

Додаткові типові сполуки цього винаходу включають, не обмежуючись, що впливають:

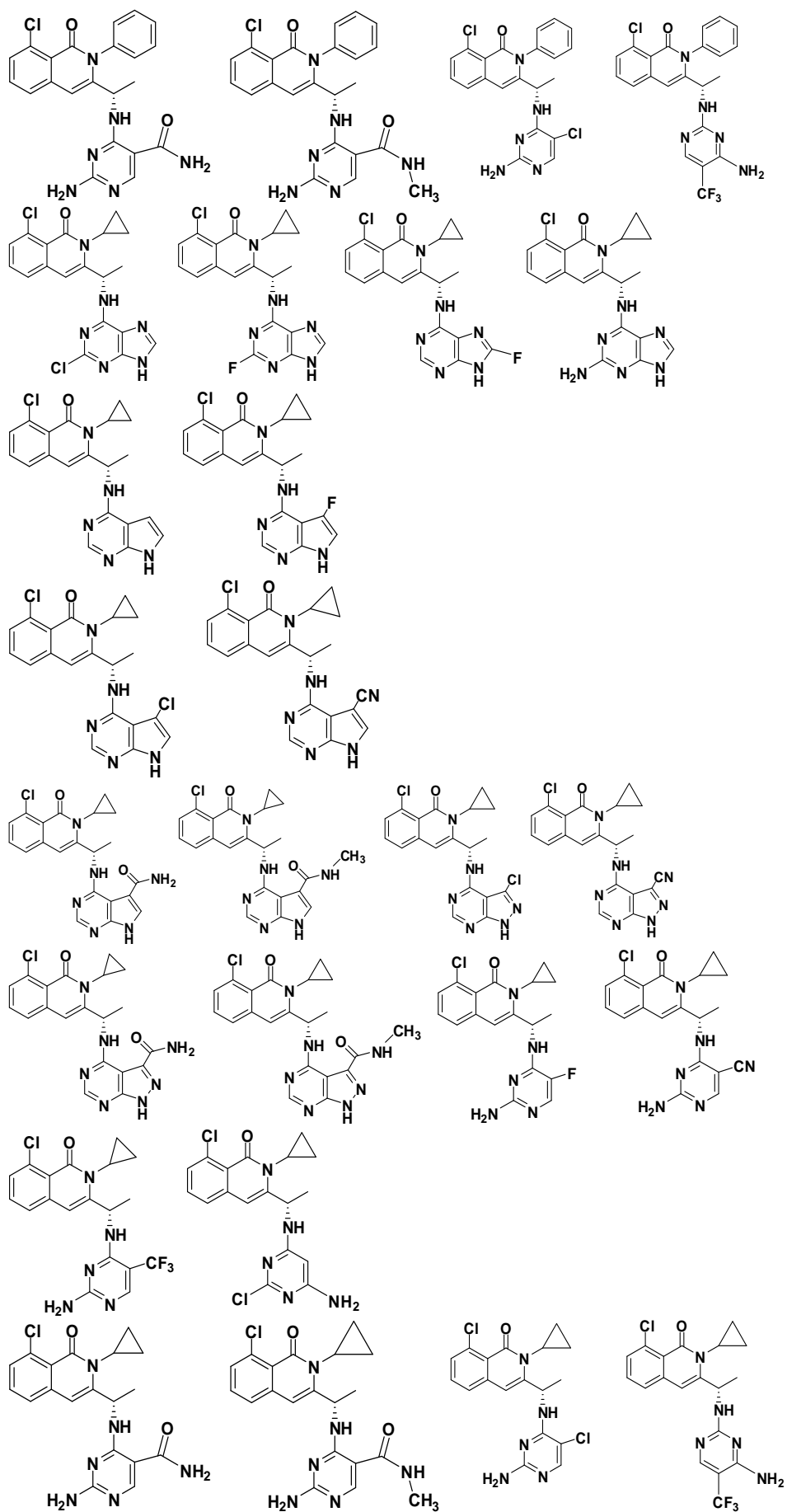
10



5



5



або їхні стереоізомери й фармацевтично прийнятні солі.

Хімічні сполуки, описані в цьому документі, можуть бути синтезовані за однією або більше ілюстративними схемами, представленими у цьому документі й/або за допомогою способів, добре відомих у даній галузі.

Якщо не зазначене інше, то описані в цьому документі реакції протікають при атмосферному тиску, звичайно в температурному діапазоні від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ . Крім того, якщо не зазначено зворотне, час і умови реакції є приблизними, напр., протікають приблизно при атмосферному тиску в температурному діапазоні від близько  $-10^{\circ}\text{C}$  до близько  $110^{\circ}\text{C}$ , протягом періоду часу від близько 1 до близько 24 годин; реакційна суміш, залишена на ніч, протікає протягом середнього періоду близько 16 годин.

Терміни "розчинник", "органічний розчинник" і "інертний розчинник" означають розчинник, інертний в умовах реакції, описаних у зв'язку з нею, включаючи, наприклад, бензол, толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран ("ТГФ"), діметилформамід ("ДМФ"), хлороформ, метиленхлорид (або діхлорметан), діетиловий ефір, метанол, N-метилпіролідон ("NMP"), піридин і т.п. Якщо не зазначено зворотне, то розчинники, використовувані в реакціях, описаних у цьому документі, є інертними органічними розчинниками. Якщо не зазначено зворотне, то кожний грам реагенту, що лімітує, один кубічний сантиметр (або мл) розчинника становить об'ємний еквівалент.

Виділення й очищення хімічних сполук і проміжних речовин, описані в цьому документі, можуть бути виконані, при необхідності, будь-яким підходящим способом поділу або очищення, таким як, наприклад, фільтрація, екстракція, кристалізація, колоночна хроматографія, тонкошарова хроматографія або товстошарова хроматографія, або комбінацією цих способів. Конкретні ілюстрації придатних способів поділу й виділення можуть бути отримані за посиланням на приклади, представлені нижче. Однак можуть використовуватися також інші аналогічні способи поділу або виділення.

При необхідності, (R)- і (S)- ізомери сполук цього винаходу, при їхній наявності, можуть бути розділені способами, відомими фахівцям у даній галузі, наприклад, шляхом утворення діастереоізомерних солей або комплексів, які можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією; шляхом утворення діастереоізомерних похідних, які можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією, газорідною або рідиною хроматографією; селективною реакцією одного енантіомера з енантіомер-специфічним реагентом, наприклад, ферментативним окислюванням або відновленням з наступним поділом модифікованого й немодифікованого енантіомерів; або газорідною або рідиною хроматографією в хіральному середовищі, наприклад, на хіральній підложці, такий як діоксид кремнію зі зв'язаним хіральною лігандом або в присутності хірального розчинника. Альтернативно, конкретний енантіомер може бути синтезований шляхом асиметричного синтезу, з використанням оптично активних реагентів, субстратів, каталізаторів або розчинників, або шляхом перетворення одного енантіомера в інший за допомогою асиметричного перетворення.

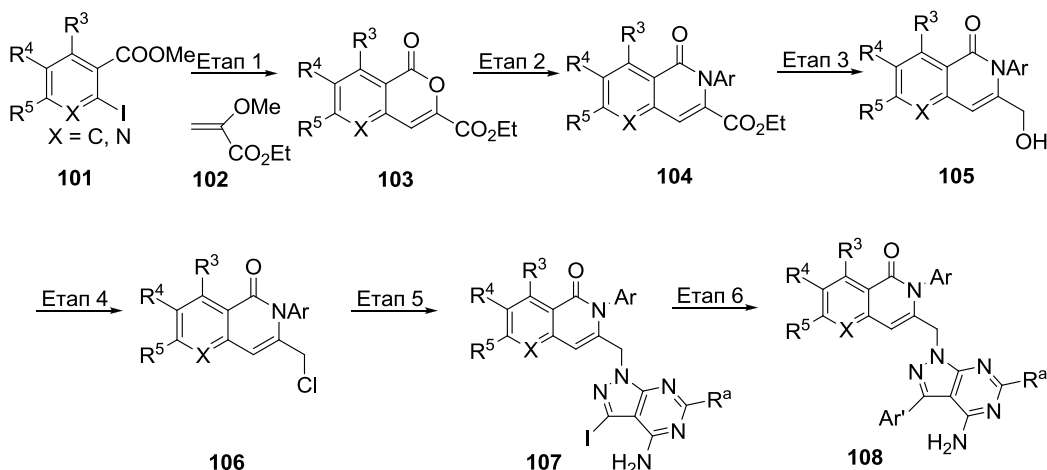
Сполуки, описані в цьому документі, можуть у деяких випадках взаємодіяти з фармацевтично прийнятною кислотою для одержання відповідних кислотно-адитивних солей.

Багато необов'язково заміщених вихідних сполук й інших реагентів є доступними в продажі, напр., виробництва компанії Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Вісконсин), або легко можуть бути отримані фахівцем у даній галузі з використанням звичайних способів синтезу.

Сполуки цього винаходу можуть бути, як правило, синтезовані шляхом відповідної комбінації загальновідомих способів синтезу. Методи, придатні для синтезу цих хімічних сполук є очевидними й доступними для фахівця в даній галузі, на момент розкриття цього винаходу.

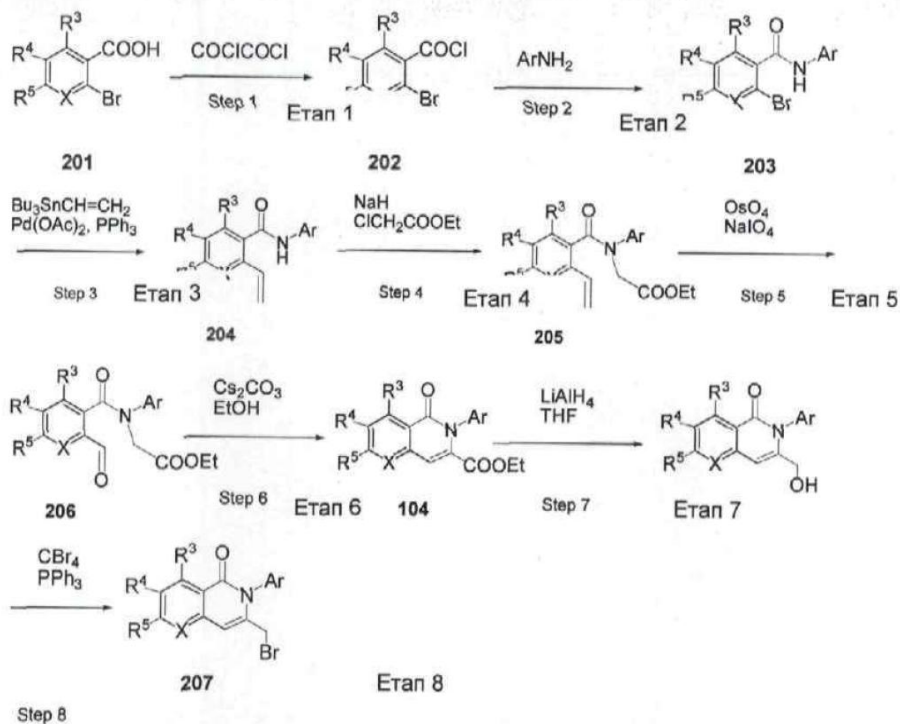
Сполуки цього винаходу можуть бути синтезовані відповідною комбінацією відомих у даній галузі способів синтезу. Опис, представлений нижче, призначено для ілюстрації деяких із численних способів, придатних для застосування при одержанні сполук цього винаходу, і не є обмежуючим рамки реакцій або реакційних послідовностей, які можуть використовуватися для одержання сполук цього винаходу.

Реакційна схема 1



Посилаючись на схему 1, етап 1, сполука формули 101, де  $X \in N$  або  $CR^7$ , перетворюється в сполуку формули 103, наприклад, через двостадійний процес зв'язування Хека із сполукою формули 102 з наступною кислотно-каталізуючою циклізацією в метанолі. Продукт, сполуку формули 103, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 2, сполука формули 103 перетворюється в сполуку формули 104, наприклад, за реакцією з відповідним заміщеним аніліном. Продукт, сполуку формули 104, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 3, сполука формули 104 перетворюється в сполуку формули 105, наприклад, шляхом відновлення з гідридом літію-алюмінію. Продукт, сполуку формули 105, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 4, сполука формули 105 перетворюється в сполуку формули 106, наприклад, за реакцією з тіонілхлоридом. Продукт, сполуку формули 106, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 5, сполука формули 106 перетворюється в сполуку формули 107, наприклад, за реакцією алкілювання з піразолопіримідином з використанням основи, такої як карбонат калію. Продукт, сполуку формули 107, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 6, сполука формули 107 перетворюється в сполуку формули 108, наприклад, за реакцією Сузуки. Продукт, сполуку формули 108, виділяють і в деяких випадках очищують.

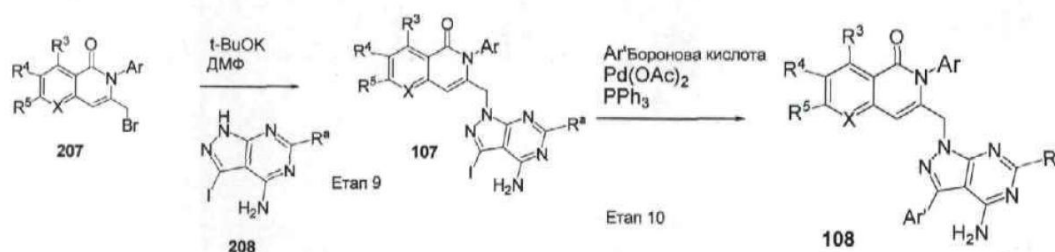
#### Реакційна схема 2:



Посилаючись на схему 2, етап 1, сполука формули 201, де  $X \in N$  або  $CR^7$ , перетворюється в сполуку формули 202, наприклад, з реагентом, що підходить для введення хлориду кислоти,

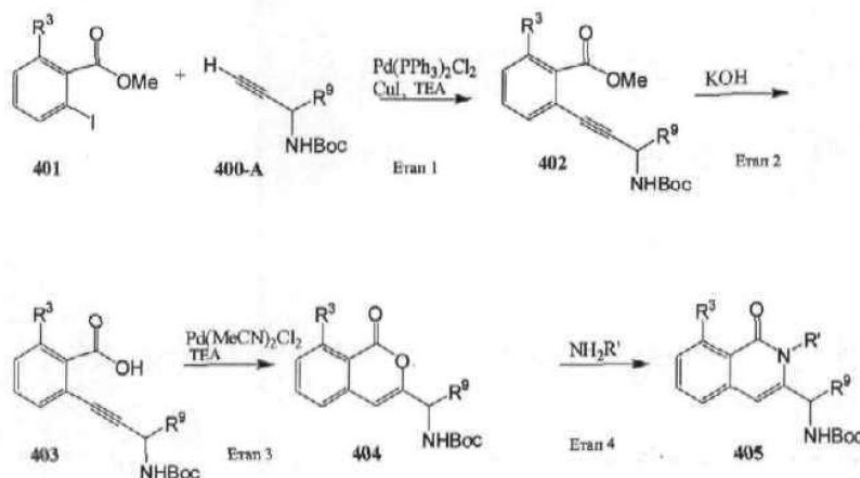
наприклад, оксалілхлориду. Продукт, сполуку формули 202, у деяких випадках виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 2, сполука формули 202 перетворюється в сполуку формули 503, наприклад, за реакцією, наприклад, з ариламином. Продукт, сполуку формули 203, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 3, сполука формули 203 перетворюється в сполуку формули 204, наприклад, за реакцією зв'язування Стилле з використанням відповідного вініл-станана. Продукт, сполуку формули 204, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 4, сполука формули 204 перетворюється в третинний амід, сполуку формули 205, за реакцією із хлоретилацетатом і основою, гібридом натрію. Продукт, сполуку формули 205, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 5, сполука формули 205 окисляється до альдегіду з використанням, наприклад, тетраоксиду осмію й періодината натрію. Продукт, сполуку формули 206, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 6, сполука формули 206 перетворюється в сполуку формули 104, наприклад, по альдольної реакції в етанолі з основою, таким як карбонат цезію. Продукт, сполуку формули 104, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 7, сполука формули 104 відновлюється до первинного спирту за реакцією відновлення, наприклад, з гібридом літію-алюмінію, для одержання сполуки формули 105, що виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 8, сполука формули 105 перетворюється в сполуку формули 207 за реакцією з тетрабромидом вуглецю й трифенілфосфином. Продукт, сполуку формули 207, виділяють. Ця сполука може бути основною проміжною сполукою у синтезі сполук цього винаходу.

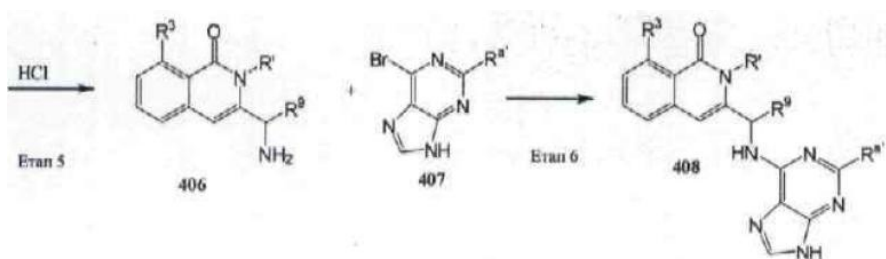
### Реакційна схема 3:



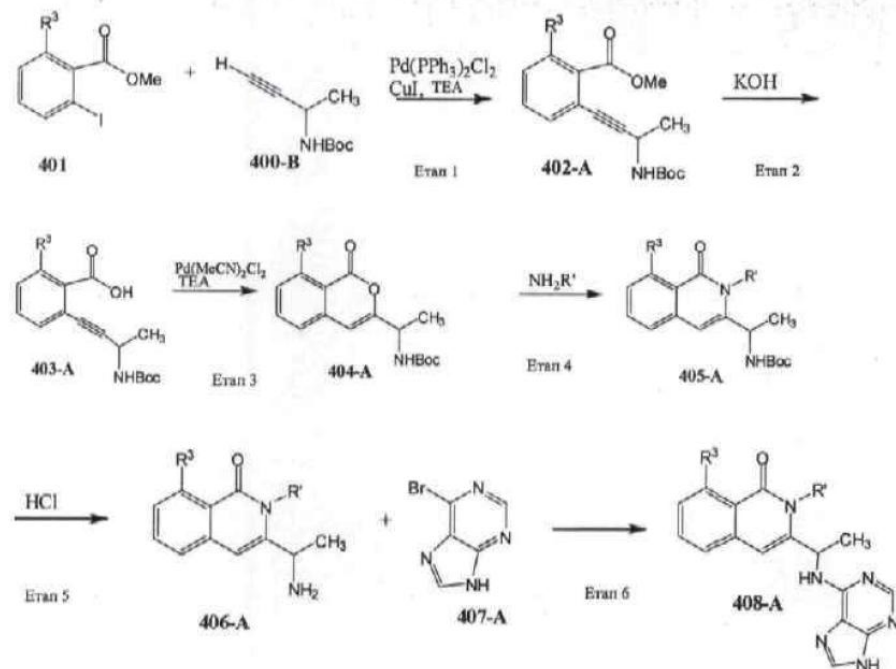
Посилаючись на схему 3, етап 9, сполука формули 207, де X є N або CR<sup>7</sup>, синтезується так, як описано в реакційній схемі 2, і перетворюється в сполуку формули 107 за реакцією зв'язування із сполукою формули 208 у присутності основи, наприклад, трет-бутоксиду калію. Продукт, сполуку формули 107, виділяють. Посилаючись на схему 3, етап 10, сполука формули 107 перетворюється в сполуку формули 108 за реакцією зв'язування, наприклад, з арилбороновою кислотою в присутності каталізатора зв'язування й основи, наприклад, ацетату паладія, трифенілфосфіна й карбонату калію, наприклад. Продукт, сполуку формули 108, виділяють.

### Реакційна схема 4A:





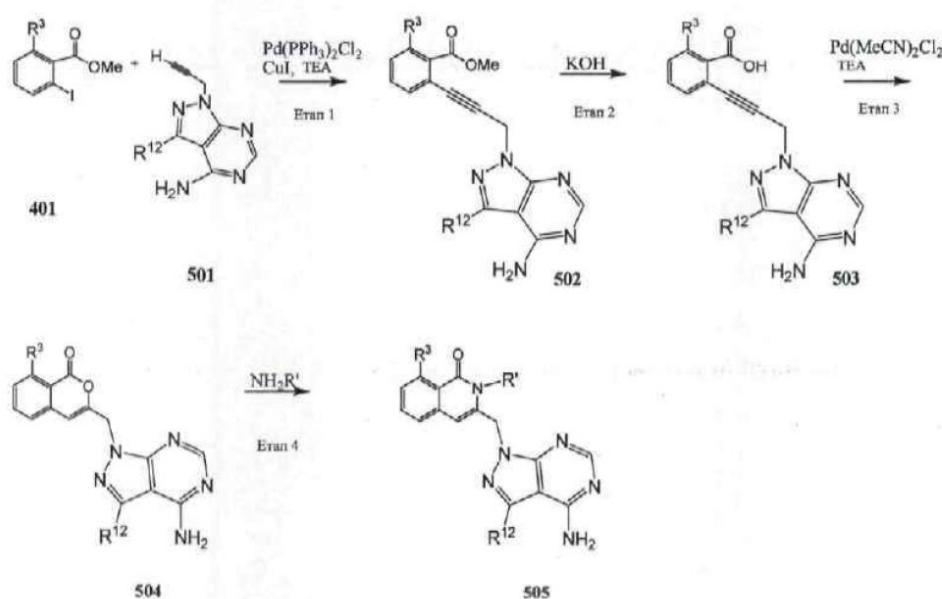
#### Реакційна схема 4В:



Посилаючись на реакційну схему 4А, що ілюструє синтез основного класу пуриніл-заміщених ізохінолонів, етап 1, йодовмісний естер 401 реагує з алкіном формули 400-А в присутності паладієвого каталізатора, йодиду міді й триетиламіну (ТЕА) для зв'язування алкіна в арилове ядро сполуки 401 з одержанням сполуки формули 402. Сполуку формули 402 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 4, етап 2, сполуку формули 402 обробляють основою, гідроксидом калію, для одержання карбонової кислоти, сполуки формули 403, якщо продукт реакції або її сіль підкислені. Сполуку формули 403 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 4, етап 3, сполуку формули 403 обробляють біс(ацетонітрил)діхлорпаладієм (II) і ТЕА для замикання внутрішньомолекулярного кільця з одержанням сполуки формули 404. Сполуку формули 404 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 4, етап 4, сполука формули 404 реагує з первинним аміном для одержання сполуки формули 405. Сполуку формули 405 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 4, етап 5, сполуку формули 405 обробляють хлористоводневою кислотою, знімаючи захисну групу на азоті, для одержання сполуки формули 406. Сполуку формули 406 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 4, етап 6, сполука формули 406 реагує із сполукою формули 407 для одержання сполуки формули 408. Сполуку формули 408 виділяють.

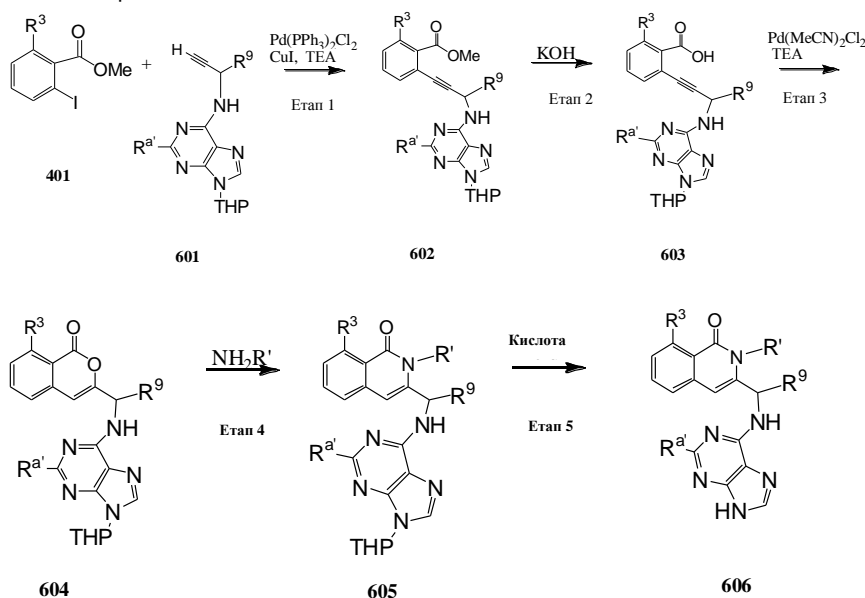
У реакційній схемі 4В показано синтез однієї підмножини пуриніл-заміщених ізохінолонів, де R<sup>9</sup> є метилом і R<sup>a</sup> є воднем, за допомогою синтетичних перетворень, описаних для реакційної схеми 4А.

## Реакційна схема 5:



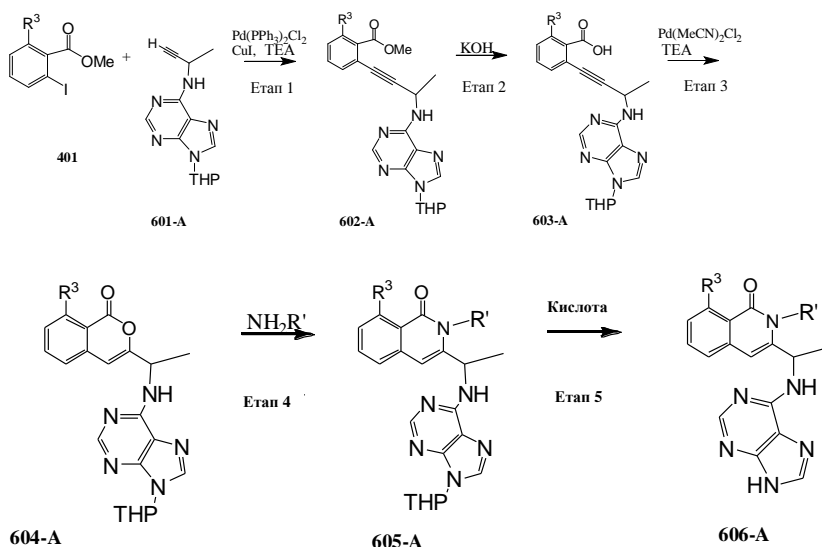
- Посилаючись на реакційну схему 5, етап 1, йодовмісний естер 401 реагує з алкіном 501 у присутності паладієвого каталізатора зв'язування, йодиду міді й ТЕА, для одержання сполуки формули 502. Сполуку 502 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 5, етап 2, сполуку формули 502 обробляють основою, гідроксидом калію, для одержання карбоксилату або вільної кислоти сполуки формули 503. Посилаючись на реакційну схему 5, етап 3, сполуку формули 503 обробляють біс(ацетонітрил)діхлорпаладієм (II) і ТЕА для замикання внутрішньомолекулярного кільця з одержанням сполуки формули 504. Сполуку формули 504 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 5, етап 4, сполуку формули 504 обробляють первинним аміном для одержання сполуки формули 505. Сполуку формули 505 виділяють.

## Реакційна схема 6A:



## Реакційна схема 6B:

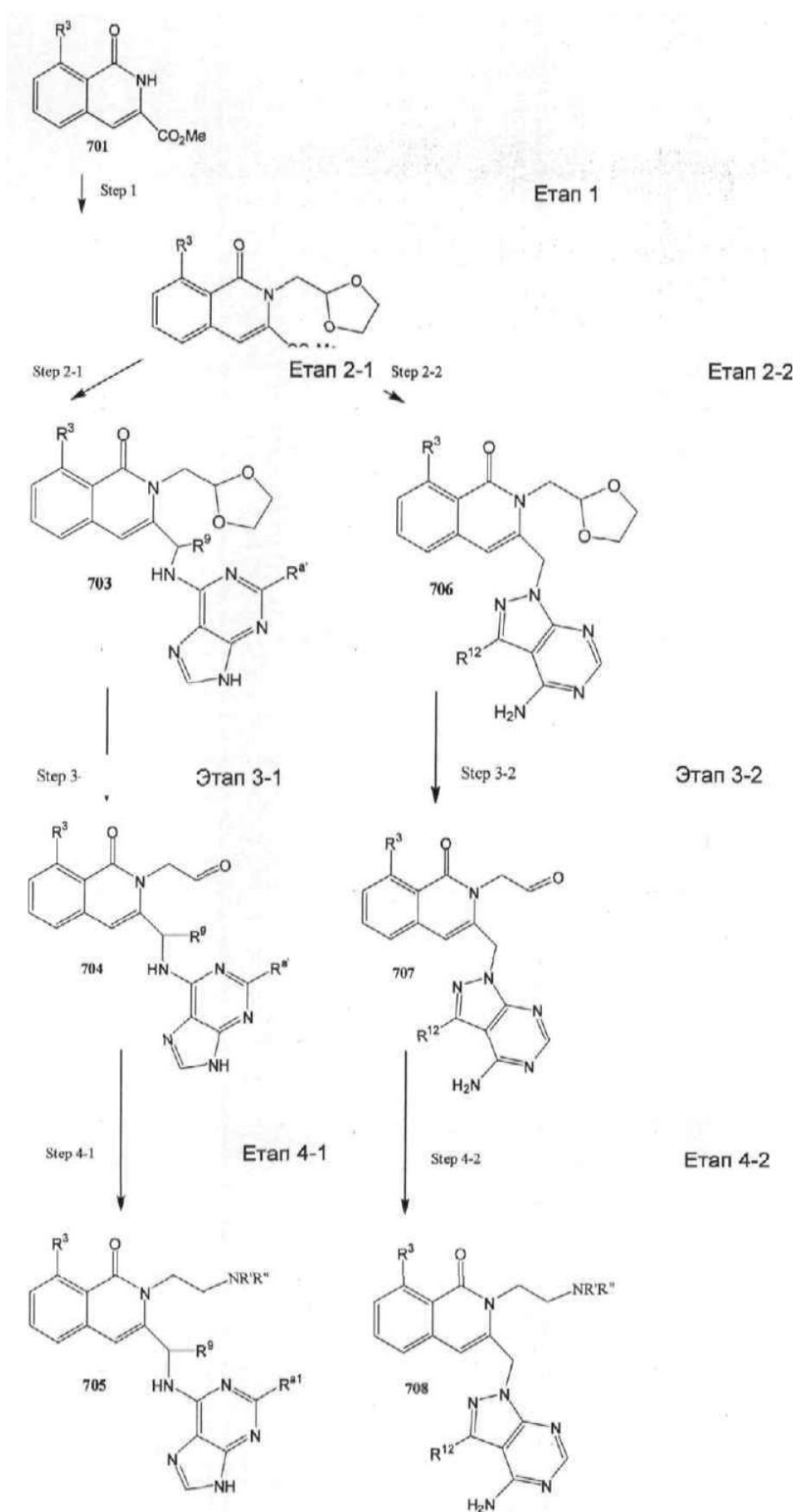




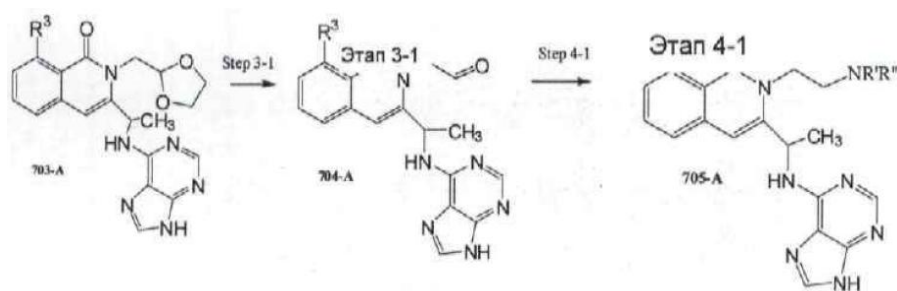
Посилаючись на реакційну схему 6A, що ілюструє синтез основного класу пуриніл-заміщених ізохінолонів, етап 1, йодовмісний естер 401 реагує з алкіном 601 у присутності палладієвого каталізатора зв'язування, йодиду міді й TEA, для одержання сполуки формули 602. Сполуку 602 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 6, етап 2, сполуку формули 602 обробляють основою, гідроксидом калію, для одержання карбоксилату або вільної кислоти сполуки формули 603. Посилаючись на реакційну схему 6, етап 3, сполуку формули 603 обробляють біс(ацетонітрил)діхлорпалладієм (II) і TEA для замикання внутрішньомолекулярного кільця з одержанням сполуки формули 604. Сполуку формули 604 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 6, етап 4, сполуку формули 604 обробляють первинним аміном для одержання сполуки формули 605. Сполуку формули 605 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 6, етап 5, сполуку формули 605 обробляють кислотою для видалення THP захисної групи й одержання сполуки формули 606. Сполуку формули 606 виділяють.

У реакційній схемі 6B показано синтез однієї підмножини пуриніл-заміщених ізохінолонів, де  $\text{R}^9$  є метилом і  $\text{R}^a$  є воднем, за допомогою синтетичних перетворень, описаних для реакційної схеми 6A.

Реакційна схема 7A:



Реакційна схема 7В:

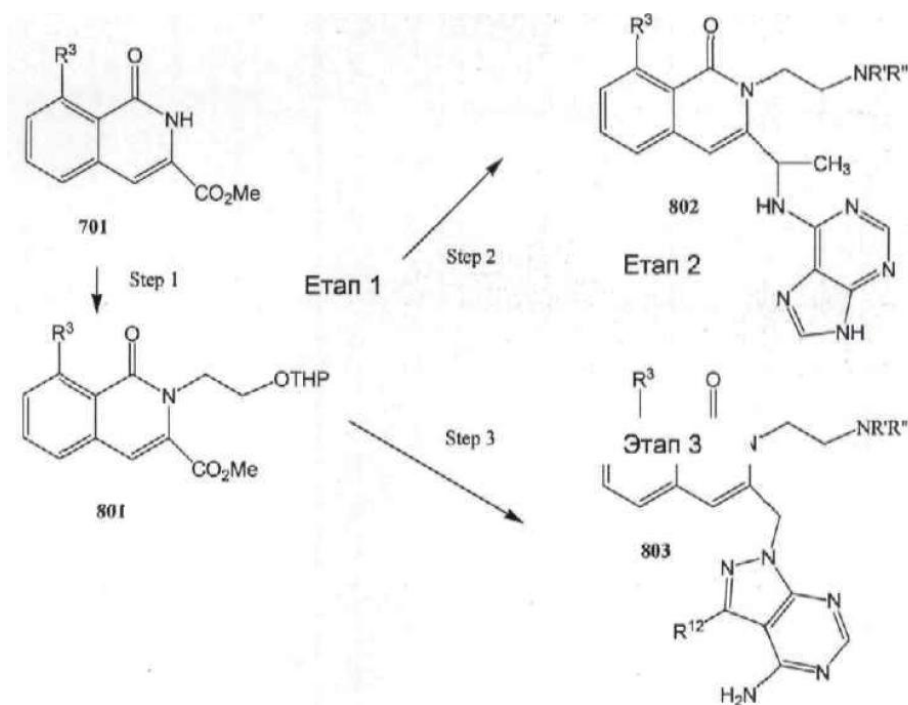


Посилаючись на реакційну схему 7А, що ілюструє синтез пуриніл- або піразолопіримідиніл-заміщених ізохінолонів, включаючи алкіламіновий замітник у положенні В формули І, етап 1, сполука формули 701 синтезується різними синтетичними шляхами, включаючи варіації схеми 1 або 2, де, наприклад, бензиламін використовується на етапі перетворення сполуки формули 103 у сполуку формули 104. Бензилова група, що є захисною групою аміну, може бути вилучена звичайним способом зняття хімічного захисту для одержання сполуки 701. Інший приклад перетворення сполуки формули 103 у сполуку формули 701, представляє обробку сполуки формули 103 аміаком для одержання сполуки формули 701. Сполука формули 701 перетворюється в сполуку формули 702 алкілюванням амідного азоту рядом 2-вуглецьвісних синтонів, у яких може бути знято захист, вони можуть бути окислені й повторно захищені як відповідний кеталь, сполуки формули 702. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 2-1, сполука формули 702 перетворюється, наприклад, при відновлюваному амінуванні естерної групи, з одержанням пуринілової групи сполуки 703, або альтернативно, алкілується для введення пуринілової групи й одержання сполуки формули 703. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 3-1, сполука формули 703 обробляється кислотою для зняття кетальної захисної групи з одержанням сполуки формули 704. Сполуку формули 704 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 4-1, сполука формули 704 піддається відновлюваному амінуванню аміном для одержання сполуки формули 705. Сполуку формули 705 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 2-2, сполука формули 702 перетворюється на етапах 7 і 8 схеми 2 і етапі 9 схеми 3 з одержанням піразолопіримідинової групи сполуки формули 706. Сполуку формули 706 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 3-2, сполуку формули 706 обробляють кислотою для видалення кетальної захисної групи для одержання сполуки формули 707. Сполуку формули 707 виділяють.

Посилаючись на реакційну схему 7, етап 4-2, сполука формули 707 піддається відновлюваному амінуванню аміном для одержання сполуки формули 708. Сполуку формули 708 виділяють.

У реакційній схемі 7У показаний синтез сполук, де R<sup>9</sup> є метилом і R<sup>a</sup> є воднем, з використанням етапів, описаних у схемі 7А.

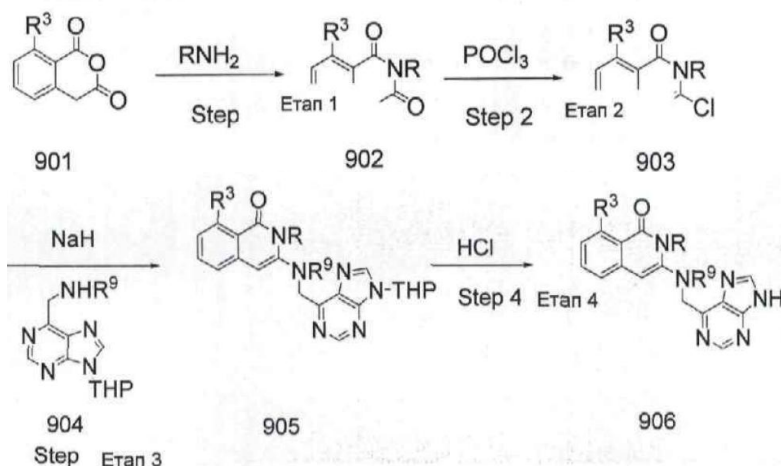
Реакційна схема 8:



Посилаючись на реакційну схему 8, етап 1, сполука формули 701 синтезується так, як описано в схемі 7 або будь-яким іншим відомим хімічним способом. Сполука формули 701 перетворюється шляхом алкілювання амідного азоту за допомогою ряду 2-вуглецьовмісних синтонів, з яких може бути знята захист, і які можуть бути перетворені в алкокси-захищені частки, як показано в сполуці формули 801, що може бути виділено. Посилаючись на реакційну схему 8, етап 2, сполука формули 801 перетворюється шляхом хімічних реакцій, описаних на етапі 2-1 схеми 7 з одержанням пуринілової групи, і ця отримана сполука перетворюється шляхом зняття захисту, активації й амінування аміном у сполуку формули 802, що виділяють.

Посилаючись на реакційну схему 8, етап 3, сполука формули 801 перетворюється шляхом хімічних реакцій, описаних на етапі 2-2 схеми 7 з одержанням піразолопіримідинової групи, і ця отримана сполука перетворюється шляхом зняття захисту, активації й амінування аміном у сполуку формули 803, що виділяють.

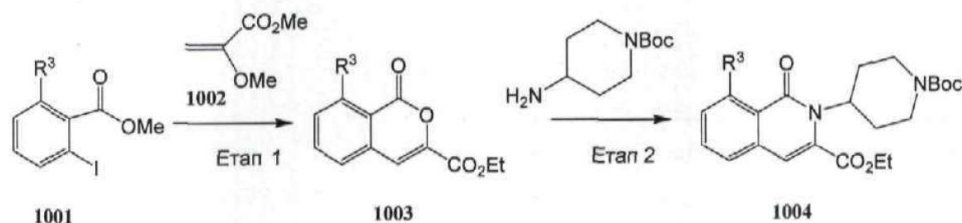
**Реакційна схема 9:**



Посилаючись на реакційну схему 9, етап 1, сполуку формули 901 обробляють аміном для одержання сполуки формули 902. Сполуку формули 902 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 9, етап 2, сполуку формули 902 обробляють оксіхлоридом фосфору для одержання сполуки формули 903. Сполуку формули 903 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 9, етап 3, сполука формули 903 реагує з амінопурином формули 904 для одержання сполуки формули 905. Сполуку формули 905 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 9, етап 4, сполуку формули 905 обробляють хлористоводневою кислотою для видалення захисної групи в

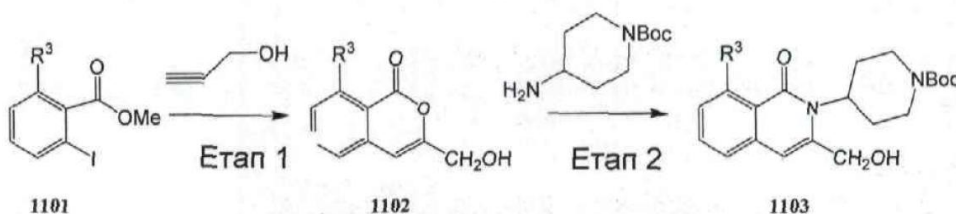
азоту в пуриновій групі для одержання сполуки формули 906. Сполуку формули 906 виділяють.

**Реакційна схема 10:**



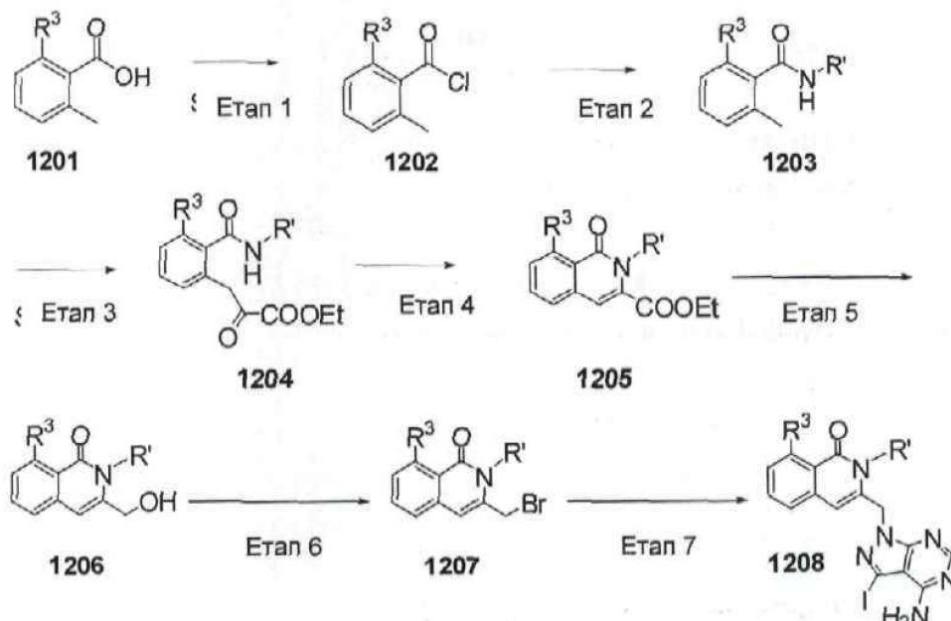
- 5 Посилаючись на реакційну схему 10, етап 1, сполуку формули 1001 обробляють вінілогічним естером 1002, використовуючи, наприклад, реакцію Хека з наступною циклізацією, для одержання сполуки формули 1003. Сполуку формули 1003 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 10, етап 2, сполука формули 1003 реагує із 4-аміно-N-трет-бутоксікарбоніл піперидином для одержання сполуки формули 1004. Сполуку формули 1004 виділяють. Сполука
- 10 формули 1004 може використовуватися як проміжний продукт у синтезі сполук цього винаходу.

**Реакційна схема 11:**



- 15 Посилаючись на реакційну схему 11, етап 1, сполуку формули 1101 обробляють алкініловим спиртом, наприклад, формули 1102, у присутності йодиду міді й каталізатора паладію на вуглєці, для одержання сполуки формули 1103. Сполуку формули 1103 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 11, етап 1, сполука формули 1102 реагує із 4-аміно-N- трет-бутоксікарбоніл піперидином для одержання сполуки формули 1103. Сполуку формули 1103 виділяють. Сполука формули 1103 може використовуватися як проміжний продукт у синтезі
- 20 сполук цього винаходу.

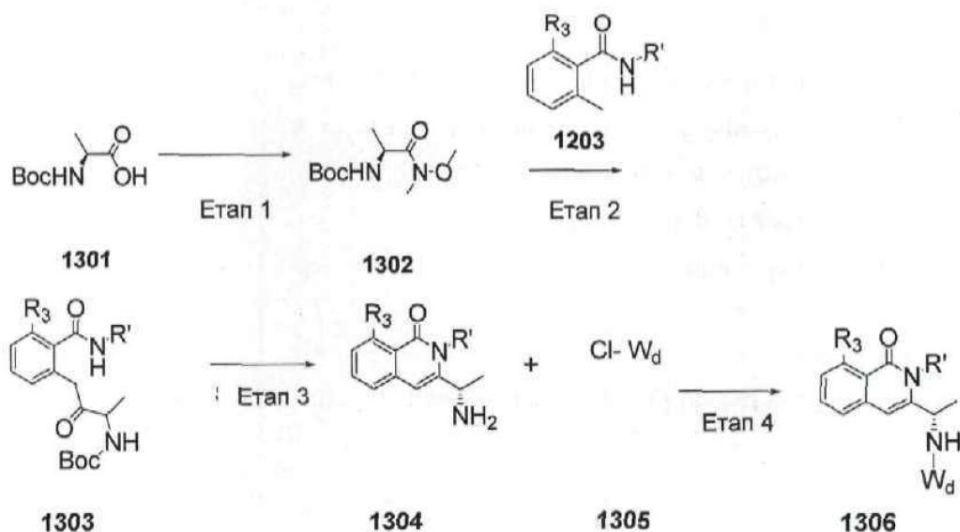
**Реакційна схема 12:**



Інший підхід до синтезу сполук формули I представлений на схемі 12. Посилаючись на етап 1, сполука формули 1201 обробляється хлоруючим агентом, таким як оксалілхлорид, для одержання хлориду кислоти формули 1202. На етапі 2 сполука формули 1202 реагує із

сполукою формули  $R'NH_2$  у присутності основи, такого як триетиламін, для одержання сполуки формули 1203. У деяких варіантах втілення винаходу хлоруючим агентом, використовуваним для перетворення сполуки 1201, є тіонилхлорид, наприклад, тіонилхлорид у толуолі. При використанні тіонилхлориду, етап 1 і 2 можуть поєднуватися з утворенням одностадійної реакції. На етапі 3 сполука формули 1203 обробляється н-бутиллітієм, і потім реагує з діалкілоксалатом, таким як діетилоксалат, для одержання сполуки формули 1204. На етапі 4, сполука формули 1204 дефлегмується в кислотному розчині, наприклад, хлористоводневої кислоти в метанолі, для одержання сполуки формули 1205. На етапі 5, сполука формули 1205 обробляється відновлювальним агентом, таким як гідрид літію-алюмінію, для одержання сполуки формули 1206. На етапі 6, сполука формули 1206 реагує із бромуючим агентом, таким як трибромід фосфору, у присутності диметилформаміду в ацетонітрилі, для одержання бромовмісної сполуки формули 1207. На етапі 7, сполука формули 1207 реагує з гетероариловою сполукою, наприклад, 3-йод 1Н-піразоло[3,4-d] піримідин-4-аміном, у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію в диметилформаміді, для одержання сполуки формули 1208.

**Реакційна схема 13:**



На схемі 13 представлений підхід для синтезу сполук формули I, що мають місток XY, де X є переважно або винятково (S)-  $C(CH_3)H-$  і Y є  $-NH-$ . Wd є моноциклічним або біциклічним гетероарилом, включаючи, не обмежуючись, пуриніл, піримідиніл, піролопіримідиніл або піразолопіримідиніл. Посилаючись на етап 1 схеми 13, сполука формули 1301 (S-ізомер) зв'язується з N, O-диметилгідроксиламіном за допомогою гідроксибензотриазолу (HOBt) і 1-етил-3-(3'-діметиламінопропіл)карбодіімідом (EDCI) у присутності триетиламіну для одержання сполуки формули 1302. На етапі 2 сполука формули 1203, що може бути синтезовано так, як описано в схемі 12, депротонується н-бутиллітієм у ТГФ і гексаметилфосфорамідом при  $-78^\circ C$  в атмосфері аргону. Додається сполука формули 1302, і реакційну суміш залишають нагріватися до  $-50^\circ C$ , гасять додаванням води, і виділяють сполуку формули 1303. У деяких варіантах втілення винаходу можуть використовуватися слабкі нуклеофільні органомангнієві частки, такі як  $z-PrMgCl$ , для одержання магнієвого аніона сполуки 1302 перед її додаванням до діаніону. На етапі 3 сполука формули 1303 обробляється хлористоводневою кислотою в метанолі при дефлегмації, а потім реакційна суміш підлогується додаванням розчину карбонату натрію до рН близько 7-8, для одержання сполуки формули 1304. Сполука формули 1304 може бути частково епімеризована в результаті попередніх етапів реакції. Сполука 1304 з високою енантіомерною чистотою може бути виділена шляхом одержання виннокислої солі при розчиненні сполуки формули 1304 у метанолі з додаванням D-винної кислоти. Отримана реакційна суміш дефлегмується протягом однієї години, потім перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин і залишається для виділення солі сполуки формули 1304, де енантіомерна чистота становить більше 90 % (S)-ізомеру. Вільний амін сполуки формули 1304 регенерується перед її використанням на наступному етапі синтезу. Сполука формули 1304, що переважно є (S)-енантіомером, зв'язується із хлор-заміщеним гетероарилом  $W_d$ , сполукою формули 1305, включаючи, не обмежуючись, 6-хлор-9(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин, 2,4,5,-трихлорпіримідин, 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин і 4-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин у

присутності основи, такої як діізопропілетиламін або аміак, для одержання сполуки формули 1306, і де сполука формули 1306 є (S)-ізомером.

Синтез R 3-гало аналогів, напр., хлор-заміщених аналогів ізохінолона. Така ж реакційна

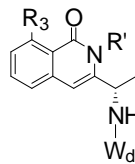


схема 13 застосовна для одержання сполук формули:

$W_d$ , де  $R^3$  є хлором.

5 Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути синтезовані з використанням реакційних схем, описаних у цьому документі, їхніх різновидів або інших синтетичних способів, відомих у даній галузі.

10 У деяких варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу володіють однією або більше функціональними характеристиками, описаними в цьому документі. Наприклад, одна або більше зазначених сполук специфічно зв'язується з PI3 кіназою. У деяких варіантах втілення винаходу IC50 зазначеної сполуки для p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\gamma$  або p110 $\delta$  становить менш, ніж близько 1 мМ, менш, ніж близько 100 нМ, менш, ніж близько 50 нМ, менш, ніж близько 10 нМ, менш, ніж близько 1 нМ, менш, ніж близько 0,5 нМ, менш, ніж близько 100 пМ або менш, ніж близько 50 пМ.

15 У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше із зазначених сполук може селективно інгібувати один або більше членів типу I або класу I фосфатиділінозитол 3-кіназ (PI3-кіназ) зі значенням IC50 близько 100 нМ, 50 нМ, 10 нМ, 5 нМ, 100 пМ, 10 пМ або 1 пМ, або менш, розраховано за аналізом кінази *in vitro*.

20 Крім того, сполука формули, що має (S)-енантіомерну конфігурацію стосовно вуглецю X, може демонструвати більш високий потенціал проти однієї або більше цільових PI3-кіназ, у порівнянні з відповідною сполукою, що має (R)-енантіомерну конфігурацію стосовно вуглецю X. Наприклад, сполука цього винаходу, що має (S)-енантіомерну конфігурацію стосовно вуглецю X, може мати значення IC50 PI3-кінази, що на 1, 2, 3 або 4 порядки нижче, ніж значення IC50 PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2 в (S)-конфігурації щодо вуглецю X, що має значення IC50 PI3-кінази, що на 1, 2, 3 або 4 порядки нижче, ніж значення IC50 PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. Наприклад, сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2 в (S)-конфігурації щодо вуглецю X, що має значення IC50 PI3-кінази, що на 4 порядки нижче, ніж значення IC50 PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2, де  $R^3$  є C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом, і В є фенілом, і де ця сполука перебуває в (S)-конфігурації щодо вуглецю X і має значення IC50 PI3-кінази, що, щонайменше, на 3 порядки нижче, ніж значення IC50 PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. В інших варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2, де  $R^3$  є гало, і В є фенілом, і де ця сполука перебуває в (S)-конфігурації щодо вуглецю X і має значення IC50 PI3-кінази, що, щонайменше, на 3 порядки нижче, ніж значення IC50 PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. В інших варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2, де  $R^3$  є C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом, і В є циклоалкілом, і де ця сполука перебуває в (S)-конфігурації щодо вуглецю X і має значення IC50 PI3-кінази, що на 3 порядки нижче, ніж значення IC50 PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію.

40 У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше із зазначених сполук можуть селективно інгібувати один або два члени типу I або класу I фосфатиділінозитол 3-кіназ (PI3-кіназ), що складається з PI3-кінази  $\alpha$ , PI3-кінази  $\beta$ , PI3-кінази  $\gamma$  і PI3-кінази  $\delta$ . У деяких варіантах зазначені сполуки селективно інгібують PI3-кіназу  $\delta$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. В інших аспектах деякі із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу  $\delta$  і PI3-кіназу  $\gamma$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. В інших аспектах деякі із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу  $\alpha$  та PI3-кіназу  $\beta$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. В інших аспектах деякі із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу  $\delta$  та PI3-кіназу  $\alpha$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. У деяких інших аспектах деякі із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу  $\delta$  і PI3-кіназу  $\gamma$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I, або селективно інгібують PI3-кіназу  $\delta$  і PI3-кіназу  $\beta$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I, або селективно інгібують PI3-кіназу  $\delta$  і PI3-кіназу  $\gamma$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I, або селективно інгібують PI3-кіназу  $\gamma$  і PI3 $\beta$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I.

55 У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу  $\delta$  і PI3-кіназу  $\gamma$  у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. У деяких



аспектах сполуки цього винаходу демонструє IC50 для PI3-кінази д, що менш, ніж в 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 або 5 разів нижче, ніж IC50 для PI3-кінази г. В інших аспектах сполуки цього винаходу демонструють IC50 для PI3-кінази д, що менш, ніж в 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 або 5 разів вище, ніж IC50 для PI3-кінази г. У деяких варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу демонструють IC50 для PI3-кінази д, що менш, ніж в 10 разів нижче, ніж IC50 для PI3-кінази г. В інших варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу демонструють IC50 для PI3-кінази д, що менш, ніж в 10 разів вище, ніж IC50 для PI3-кінази г. Наприклад, сполука цього винаходу демонструє IC50 для PI3-кінази д, що менш, ніж в 5 разів вище або нижче, ніж IC50 для PI3-кінази г. У деяких аспектах зазначена сполука має IC50 для PI3-кінази д, що нижче, ніж IC50 для PI3-кінази г з коефіцієнтом менш 20, 10, 5 або 2. Наприклад, зазначена сполука має IC50 для PI3-кінази д, що нижче, ніж IC50 для PI3-кінази г з коефіцієнтом менш 5.

В іншому аспекті інгібітор, селективно інгібуючий один або більше членів PI3-кіназ типу I, або інгібітор, селективно інгібуючий один або більше сигнальних шляхів, опосередкованих PI3-кіназами типу I, альтернативно, може розцінюватися як сполука, що демонструє 50 % інгібуючої концентрації (IC50) у порівнянні з даним типом PI3-кіназ типу I, що, щонайменше, в 10 разів, щонайменше, в 20 разів, щонайменше, в 50 разів, щонайменше, в 100 разів, щонайменше, в 1000 разів, щонайменше, в 10100 разів або менше, ніж IC50 інгібітору в порівнянні з іншими PI3-кіназами типу I.

У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше із зазначених сполук інгібує p110α, p110β, DNAPK або mTor зі значенням IC50 більше, ніж 30 нМ, і інгібує p110δ та/або p110γ зі значенням IC50 менш, ніж 1 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу сполука додатково демонструє селективне інгібування p110δ и/или p110γ у порівнянні з p110α, p110β, DNAPK і/або mTor з коефіцієнтом, щонайменше, 3, 10, 100, 1000 або вище. Наприклад, зазначена сполука демонструє селективне інгібування p110δ або p110γ у порівнянні з p110β, p110в, DNAPK і/або mTor з коефіцієнтом, щонайменше, 3. Типові сполуки, що демонструють селективне інгібування p110δ або p110γ у порівнянні з p110β, p110в, DNAPK і/або mTor з коефіцієнтом, щонайменше, 3, включають, не обмежуючись, сполуки 328, 329, 330, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 352, 354, 357 і 361 у таблиці 4.

Фармацевтичні композиції

У цьому винаході представлені фармацевтичні композиції, що включають одну або більше сполук цього винаходу.

У деяких варіантах цього винаходу представлені фармацевтичні композиції для лікування захворювань або станів, пов'язаних з небажаною, понадактивною, шкідливою або руйнівною імунною відповіддю у ссавців. Така небажана імунна відповідь може бути результатом, наприклад, астми, емфіземи, бронхіту, псоріазу, алергії, анафілаксії, аутоімунних порушень, ревматоїдного артриту, реакції "трансплантат проти хазяїна" і червоної волчанки або може бути пов'язана з ними. Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть використовуватися для лікування інших респіраторних захворювань, включаючи, але не обмежуючись, захворювання, що вражають частки легенів, плевральну порожнину, бронхи, трахею, верхні дихальні шляхи або дихальні нерви й м'язи.

У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені фармацевтичні композиції для лікування захворювань, таких як гіперпроліферативне захворювання, включаючи, але не обмежуючись, рак, такий як гострий мієлоїдний лейкоз, рак вилочкової залози, мозку, легенів, пліскоклетинний рак, рак шкіри, очей, ретинобластоми, внутрічної меланоми, рак порожнини рота й ротоглотки, сечового міхура, шлунку, підшлункової залози, сечового міхура, молочної залози, шийки матки, голови, шиї, нирок, печінки, яєчників, передміхурової залози, товстої кишки, стравоходу, яєчок, гінекологічний рак, рак щитовидної залози, ЦНС, ПНС, зв'язаний зі СНІДом (наприклад, лімфома і саркома Капоши) або вірусно-індукований рак. У деяких варіантах втілення винаходу зазначені фармацевтичні композиції призначені для лікування неракових гіперпроліферативних захворювань, таких як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), простати (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (ДГПЗ) або рестеноз).

У цьому винаході представлені також композиції для лікування захворювань печінки (включаючи діабети), захворювань підшлункової залози або нирок (включаючи проліферативний гломерулонефрит і діабет-індуковане захворювання нирок) або болю у ссавців.

У цьому винаході додатково представлена композиція для запобігання імплантації бластоцитів у ссавців.

Цей винахід стосується також композиції для лікування захворювання, пов'язаного з



васкулогенезом або ангіогенезом у ссавців, що може проявлятися у вигляді пухлинного ангіогенеза, хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, запальних захворювань кишечника, атеросклерозу, шкірних захворювань, таких як псоріаз, екзема й склеродермія, цукрового діабету, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, вікової дегенерації жовтої плями, гемангіоми, гліоми, меланоми, саркома Капоши й рака яєчників, молочної залози, легенів, підшлункової залози, простати, товстої кишки й епідермоїдного раку.

Зазначені фармацевтичні композиції звичайно виготовляються для надання фармацевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу як активний компонент, або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або похідного. При необхідності фармацевтичні композиції містять фармацевтично прийнятну сіль і/або координаційний комплекс сполуки, і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, наповнювачів, включаючи інертні тверді розріджувачі й наповнювачі, розріджувачі, включаючи стерильні водяні розчини й різні органічні розчинники, добавки для поліпшення проникнення, солюбілізатори й ад'юванти.

Зазначені фармацевтичні композиції можуть вводитися окремо або в комбінації з одним або більше інших агентів, які також звичайно вводяться у формі фармацевтичних композицій. При необхідності зазначені сполуки або інші агенти можуть бути змішані в композицію, або обое компоненти можуть бути введені в окремі композиції для їхнього комплексного застосування окремо або в різний час.

У деяких варіантах втілення винаходу концентрація однієї або більше сполук у фармацевтичних композиціях цього винаходу становить менш, ніж 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % або 0,0001 % в/в, в/об. або об/об.

У деяких варіантах втілення винаходу концентрація однієї або більше сполук цього винаходу становить більш, ніж 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % або 0,0001 % в/в, в/об. або об./об.

У деяких варіантах втілення винаходу концентрація однієї або більше із сполук цього винаходу перебуває в діапазоні від близько 0,0001 % до близько 50 %, від близько 0,001 % до близько 40 %, від близько 0,01 % до близько 30 %, від близько 0,02 % до близько 29 %, від близько 0,03 % до близько 28 %, від близько 0,04 % до близько 27 %, від близько 0,05 % до близько 26 %, від близько 0,06 % до близько 25 %, від близько 0,07 % до близько 24 %, від близько 0,08 % до близько 23 %, від близько 0,09 % до близько 22 %, від близько 0,1 % до близько 21 %, від близько 0,2 % до близько 20 %, від близько 0,3 % до близько 19 %, від близько 0,4 % до близько 18 %, від близько 0,5 % до близько 17 %, від близько 0,6 % до близько 16 %, від близько 0,7 % до близько 15 %, від близько 0,8 % до близько 14 %, від близько 0,9 % до близько 12 %, від близько 1 % до близько 10 % в/в, в/об. або об./об.

У деяких варіантах втілення винаходу концентрація однієї або більше сполук цього винаходу перебуває в діапазоні від близько 0,001 % до близько 10 %, від близько 0,01 % до близько 5 %, від близько 0,02 % до близько 4,5 %, від близько 0,03 % до близько 4 %, від близько 0,04 % до близько 3,5 %, від близько 0,05 % до близько 3 %, від близько 0,06 % до близько 2,5 %, від близько 0,07 % до близько 2 %, від близько 0,08 % до близько 1,5 %, від близько 0,09 % до близько 1 %, від близько 0,1 % до близько 0,09 % в/в, в/об. або об./об.

У деяких варіантах втілення винаходу кількість однієї або більше сполук цього винаходу дорівнює або менш, ніж 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г або 0,0001 г,

У деяких варіантах втілення винаходу кількість однієї або більше сполук цього винаходу становить більш, ніж 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г або 10 г.

У деяких варіантах втілення винаходу кількість однієї або більше сполук цього винаходу перебуває в діапазоні 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г або 1-3 г.

Сполуки цього винаходу є ефективними в широкому діапазоні дозувань. Наприклад, для лікування дорослих людей прикладами дозувань, які можуть використовуватися, становлять дозування від 0,01 до 1000 мг, від 0,5 до 100 мг, від 1 до 50 мг у день або від 5 до 40 мг у день. Приблизним дозуванням є від 10 до 30 мг у день. Точне дозування залежить від способу введення, форми, у якій вводять зазначену сполуку пацієнтові, що підлягає лікуванню, ваги тіла пацієнта, що підлягає лікуванню й переваг та досвіду лікаря.

Нижче описані не обмежуючі типові фармацевтичні композиції й способи їхнього одержання.

Фармацевтичні композиції для орального введення. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені фармацевтичні композиції для орального введення, що містять сполуки цього винаходу, і носій, придатний для орального введення.

У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені тверді фармацевтичні композиції для орального введення, що містять: (i) ефективну кількість сполуки цього винаходу; необов'язково (ii) ефективну кількість другого агента; і (iii) фармацевтичний носій, придатний для орального введення. У деяких варіантах втілення винаходу композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

У деяких варіантах втілення винаходу фармацевтична композиція може бути рідкою, придатною для орального застосування. Фармацевтичні композиції цього винаходу, придатні для орального введення, можуть існувати у вигляді окремих лікарських форм, таких як капсули, облатки або таблетки, або рідини, або аерозольні спреї, що містять задану кількість активного компонента у вигляді порошку або в гранулах, у розчині або суспензії у водній або неводній рідині, емульсії масло-в-воді або рідкій емульсії вода-у-маслі. Такі лікарські форми можуть бути отримані будь-яким фармацевтичним способом, але всі способи включають етап внесення активного компонента в носій, у який вводиться один або більше необхідних компонентів. Як правило, композиції готують шляхом рівномірного й ретельного змішання активного компонента з рідкими носіями або ретельно здрібненими твердими носіями або з тим і іншим, а потім, при необхідності, надання продукту форми в необхідному вигляді. Наприклад, таблетки можуть бути отримані шляхом пресування або формування, необов'язково з одним або більше допоміжними компонентами. Спресовані таблетки можуть бути отримані шляхом пресування у відповідному автоматі активного компонента у вільнотекучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного з носієм, таким як, не обмежуючись, зв'язувальний агент, мастило й інертні розріджувачі/або поверхнево-активна речовина або диспергуючий агент. Формовані таблетки можуть бути отримані шляхом формування у відповідному автоматі суміші порошкових компонентів, зволжених інертним рідким розріджувачем.

У даному винаході додатково представлені безводні фармацевтичні композиції й лікарські форми, що включають активний компонент, оскільки вода може сприяти руйнуванню деяких сполук. Наприклад, вода може додаватися (напр., 5 %) у фармацевтичні вироби як засіб для імітації довгострокового зберігання для визначення властивостей, таких як строк придатності або стабільність композицій із часом. Безводні фармацевтичні композиції й лікарські форми цього винаходу можуть бути отримані з використанням безводних компонентів або компонентів з низьким вмістом вологи в умовах низької вологості. Фармацевтичні композиції й лікарські форми цього винаходу, що містять лактозу, можуть бути отримані в безводному вигляді, якщо очікується істотний контакт із вологою при виробництві, пакуванні й/або зберіганні. Безводні фармацевтичні композиції можуть випускатися й зберігатися так, щоб зберігалася їхня безводна форма. Відповідно безводні композиції можуть бути впаковані з використанням відомих матеріалів для запобігання впливу води, так що вони можуть бути включені у відповідні фармакологічні довідники. Приклади відповідних упакувань включають, не обмежуючись, герметично запайні плівки, пластикові або їм подібні, контейнери разових доз, блистерні упакування й контурні упакування.

Активний компонент може поєднуватися в однорідній суміші з фармацевтичним носієм

відповідно до звичайних способів фармацевтичного компаундування. Носій може приймати різні форми залежно від заданої форми препарату для введення. При готуванні композицій для оральної лікарської форми, можуть використовуватися будь-які звичайні фармацевтичні середовища й носії, такі як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники тощо, у випадку рідких оральних препаратів (таких як суспензії, розчини або еліксири) або аерозолі; або можуть використовуватися такі носії як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, що гранулюють агенти, мастила зв'язувальні та руйнівні агенти у випадку твердих оральних препаратів, у деяких варіантах втілення винаходу без застосування лактози. Наприклад, придатні носії включають порошки, капсули й таблетки із твердими оральними препаратами. При необхідності таблетки можуть бути покриті стандартними водними або неводними способами.

Зв'язувальні агенти, придатні для застосування у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, не обмежуючись, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші крохмалі, желатин, природні й синтетичні смоли, такі як гуміарабік, альгінат натрію, альгінову кислоту, інші альгірати, порошковий трагакант, гуарову камедь, целюлозу і її похідні (напр., етилцелюлоза, ацетат целюлози, кальцію карбоксиметилцелюлоза, натрію карбоксиметилцеллюлоза), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, попередньо желатинізований крохмаль, гідроксіпропіл-метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу і їхні суміші.

Приклади приданих наповнювачів для застосування у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, описаних у цьому документі, включають, не обмежуючись, тальк, карбонат кальцію (напр., гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошкову целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль і їхні суміші.

Руйнівні агенти можуть використовуватися в композиціях цього винаходу для одержання таблеток, які руйнуються у водному середовищі. Застосування занадто великої кількості руйнівного агента може призвести до одержання таблеток, які можуть розкладатися в судині. Занадто малої кількості може бути недостатньо для руйнування, і це може змінити швидкість і ступінь вивільнення активного компонента(ів) з лікарської форми. Тому варто використовувати достатню кількість руйнівного агента - і ні занадто мале, ні занадто велике щоб уникнути шкідливих змін після вивільнення активного компонента(ів) при одержанні лікарських форм сполук, описаних у цьому документі. Використовувана кількість руйнівного агента може змінюватися залежно від типу рецептури й режиму введення, може легко бути визначено фахівцем у даній галузі. У фармацевтичній композиції може використовуватися від близько 0,5 до близько 15 вагових відсотків руйнівного агента, або від близько 1 до близько 5 вагових відсотків руйнівного агента. Руйнівні агенти, які можуть використовуватися для одержання фармацевтичних композицій і лікарських форм цього винаходу, включають, не обмежуючись, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кроспровідон, полакрилін калію, натрію крохмаль-гліколят, картопляний або тапіоковий крохмаль, інші крохмалі, попередньо желатинізований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, смоли і їхні суміші.

Мастила, які можуть використовуватися для одержання фармацевтичних композицій і лікарських форм цього винаходу, включають, не обмежуючись, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральні масла, легке мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, натрію лаурилсульфат, тальк, гідрогенізоване рослинне масло (напр., арахісове масло, бавовняне масло, соняшникове масло, кунжутне масло, оливкове масло, кукурудзяне масло й соєве масло), стеарат цинку, етилолеат, етиллаурат, агар або їхні суміші. Додаткові мастила включають, наприклад, силоїдний силікагель, коагульований аерозоль синтетичного діоксиду кремнію або їхньої суміші. Мастила можуть у деяких випадках додаватися в кількості, що становить менш близько 1 вагового відсотка від фармацевтичної композиції.

Якщо водні суспензії й/або еліксири розроблені для орального застосування, то основний активний компонент у них може бути об'єднаний з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, окрасувальними речовинами або барвниками, якщо це передбачено, емульгуючими й/або суспендуючими агентами, разом з такими розріджувачами як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і їхні різні комбінації.

Таблетки можуть бути без покриття або з покриттям, отриманим відомими способами, для вповільнення розкладання й абсорбції в шлунково-кишковому тракті й забезпечення, таким чином, стабільного дії протягом тривалого періоду. Наприклад, може використовуватися такий матеріал для тимчасової затримки, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдістеарат. Композиції для орального застосування можуть застосовуватися також у вигляді твердих желатинових

капсул, де активний компонент змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний компонент змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом.

Поверхнево-активні речовини, які можуть використовуватися для утворення фармацевтичних композицій і лікарських форм цього винаходу, включають, не обмежуючись, гідрофільні поверхнево-активні речовини, ліпофільні поверхнево-активні речовини і їхні суміші. Тобто може використовуватися суміш гідрофільних поверхнево-активних речовин, суміш ліпофільних поверхнево-активних речовин або може використовуватися суміш, щонайменше, однієї гідрофільної поверхнево-активної речовини й однієї ліпофільної поверхнево-активної речовини.

Придатна гідрофільна поверхнево-активна речовина може мати, в основному, значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), щонайменше, 10, тоді як придатна ліпофільна поверхнево-активна речовина може мати, в основному, значення ГЛБ, рівне або менше, ніж близько 10. Емпіричним параметром, використовуваним для характеристики відносної гідрофільності й гідрофобності неіонних амфіфільних сполук, є гідрофільно-ліпофільний баланс (значення ГЛБ). Поверхнево-активні речовини з більш низькими значеннями ГЛБ є більш ліпофільними або гідрофобними, і мають більшу розчинність у маслах, тоді як поверхнево-активні речовини з більш високими значеннями ГЛБ є більш гідрофільними й мають більшу розчинність у водяних розчинах. Гідрофільними поверхнево-активними речовинами звичайно вважаються такі речовини, які мають значення ГЛБ більш, ніж близько 10, а також аніонні, катіонні або цвіттер-іонні сполуки, для яких звичайно не використовується шкала ГЛБ. Аналогічно, ліпофільними (тобто гідрофобними) поверхнево-активними речовинами є сполуки, що мають значення ГЛБ, рівне або менше, ніж близько 10. Однак значення ГЛБ поверхнево-активних речовин є лише орієнтиром, звичайно використовуваним для узаконювання композицій промислових, фармацевтичних і косметичних емульсій.

Гідрофільні поверхнево-активні речовини можуть бути іонними або неіоногенними. Придатні іонні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись, алкіламонієві солі; солі фосфидової кислоти; жирно-кислотні похідні амінокислот, олігопептидів і поліпептидів; гліцеридні похідні амінокислот, олігопептидів і поліпептидів; лецитини й гідровані лецитини; лізолецитини й гідровані лізолецитини; фосфоліпіди і їхні похідні; лізофосфоліпіди і їхні похідні; солі естерів карнітинових жирних кислот; солі алкілсульфатів; солі жирних кислот; натрію докузат; ацилактилати; моно- і ді-ацетиліровані ефіри винної кислоти моно- і дігліцеридів; сукциніловані моно- і дігліцериди; ефіри лимонної кислоти моно- і дігліцеридів; і їхньої суміші.

У рамках вищезгаданих груп іонні поверхнево-активні речовини включають, наприклад: лецитини, лізолецитин, фосфоліпіди, лізофосфоліпіди і їхні похідні; солі естерів карнітинових жирних кислот; солі алкілсульфатів; солі жирних кислот; натрію докузат; ацилактилати; моно- і ді-ацетильовані естери винної кислоти моно- і дігліцеридів; сукцинільовані моно- і дігліцериди; ефіри лимонної кислоти моно- і дігліцеридів; і їхні суміші.

Іонними поверхнево-активними речовинами можуть бути іонізовані форми лецитину, лізолецитину, фосфатиділхоліну, фосфатиділетаноламіну, фосфатиділгліцерину, фосфатидінової кислоти, фосфатиділсерина, лізофосфатиділхоліну, лізофосфатиділетаноламіну, лізофосфатиділгліцерину, лізофосфатидінової кислоти, лізофосфатиділсерину, ПЕГ-фосфатиділетаноламіна, ПВП-фосфатиділетаноламіну, молочнокислі ефіри жирних кислот, стеароїл-2-лактилат, стеароїл лактилат, сукцинільовані моногліцериди, моно/діацетильовані естери винної кислоти моно/дігліцеридів, ефіри лимонної кислоти моно/дігліцеридів, холілсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мірилат, пальмітат, олеат, рицинолеат, лінолеат, ліноленат, стеарат, лаурилсульфат, терацецилсульфат, докузат, лауроїл карнітини, пальмітоїл карнітини, міристоїл карнітини і їхні солі й суміші.

Гідрофільні неіоногенні поверхнево-активні речовини можуть включати, не обмежуючись, алкілклокозиди; алкілмальтозиди; алкілтіоглюкозиди; луарил макрогліцериди; поліоксіалкілен-алкілові ефіри, такі як алкілові ефіри поліетиленгліколя; поліоксіалкілен алкілфеноли, такі як поліетиленгліколеві алкілфеноли; поліоксіалкілен алкілфенолові ефіри жирних кислот, такі як поліетиленгліколеві моноєфіри жирних кислот й поліетиленгліколеві дієфіри жирних кислот; поліетиленгліколь гліцеринові ефіри жирних кислот; полігліцеринові естери жирних кислот; поліоксіалкілен сорбітолові естери жирних кислот, такі як поліетиленгліколь сорбітолу естери жирних кислот; гідрофільні продукти трансестерифікації поліолів, щонайменше, з одним членом із групи, що складається із гліцеридів, рослинних масел, гідрованих рослинних масел, жирних кислот і стеринів; поліоксіетиленстерини, їхні похідні й

аналоги; поліоксіетильовані вітаміни і їхні похідні; поліоксіетилен-поліоксіпропілен блок-сополімери; і їхні суміші; поліетиленгліколь сорбітолові естери жирних кислот і гідрофільні продукти трансестерифікації поліолів, щонайменше, з одним членом із групи, що складається із тригліцеридів, рослинних масел і гідрованих рослинних масел. Поліолом може бути гліцерин,

5 етиленгліколь, поліетиленгліколь, сорбіт, пропіленгліколь, пентаеритрит або сахарид.

Інші гідрофільні неіоногенні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись, ПЕГ-10 лаурат, ПЕГ-12 лаурат, ПЕГ-20 лаурат, ПЕГ-32 лаурат, ПЕГ-32 ділаурат, ПЕГ-12 олеат, ПЕГ-15 олеат, ПЕГ-20 олеат, ПЕГ-20 діолеат, ПЕГ-32 олеат, ПЕГ-200 олеат, ПЕГ-400 олеат, ПЕГ-15 стеарат, ПЕГ-32 дістеарат, ПЕГ-40 стеарат, ПЕГ-100 стеарат, ПЕГ-20 ділаурат, ПЕГ-25

10 гліцерилтріолеат, ПЕГ-32 діолеат, ПЕГ-20 гліцериллаурат, ПЕГ-30 гліцериллаурат, ПЕГ-20 гліцерилстеарат, ПЕГ-20 гліцерилолеат, ПЕГ-30 гліцерилолеат, ПЕГ-30 гліцериллаурат, ПЕГ-40 гліцериллаурат, ПЕГ-40 масло пальмових зерен, ПЕГ-50 гідроване касторове масло, ПЕГ-40 касторове масло, ПЕГ-35 касторове масло, ПЕГ-60 касторове масло, ПЕГ-40 гідроване касторове масло, ПЕГ-60 гідроване касторове масло, ПЕГ-60 кукурудзяне масло, ПЕГ-6

15 капрат/капрілат гліцериди, ПЕГ-8 капрат/капрілат гліцериди, полігліцерил-10 лаурат, ПЕГ-30 холестерин, ПЕГ-25 фітостерин, ПЕГ-30 соєвий стерин, ПЕГ-20 тріолеат, ПЕГ-40 сорбітололеат, ПЕГ-80 сорбітоллаурат, полісорбат 20, полісорбат 80, ПОЕ-9 лауриловий ефір, ПОЕ-23 лауриловий ефір, ПОЕ-10 олеїловий ефір, ПОЕ-20 олеїловий ефір, ПОЕ-20 стеариловий ефір, токоферил ПЕГ-100 сукцинат, ПЕГ-24 холестерин, полігліцерил-10 олеат, Твін 40, Твін 60,

20 сахарози моностеарат, сахарози монолаурат, сахарози монопальмітат, серія ПЕГ 10-100 нонілфенолов, серія ПЕГ 15-100 октилфенолів і полоксамери.

Придатні ліпофільні поверхнево-активні речовини включають, тільки з метою прикладу: жирні спирти; гліцеринові ефіри жирних кислот; естери ацетильованого гліцерину й жирних кислот; естери нижчих спиртів і жирних кислот; пропіленгліколеві ефіри жирних кислот; естери сорбіту й жирних кислот; естери поліетиленгліколю сорбіту й жирних кислот; похідні стеринів і стеролу; поліоксіетильовані стерини й похідні стерину; алкілові ефіри поліетиленгліколю; естери цукру; ефіри цукру; молочнокислі похідні моно- і дігліцеридів; гідрофобні продукти трансестерифікації поліолів, щонайменше, з одним членом із групи, що складається із гліцеридів, рослинних масел, гідрогенованих рослинних масел, жирних кислот і стеринів; маслорозчинні

30 вітаміни/похідні вітамінів; і їхні суміші. У рамках цієї групи кращі ліпофільні поверхнево-активні речовини включають естери гліцерину й жирних кислот, естери пропіленгліколя й жирних кислот і їхньої суміші; або гідрофобні продукти трансестерифікації поліолів, щонайменше, з одним членом, із групи, що складається з рослинних масел, гідрованих рослинних масел і тригліцеридів.

В одному варіанті втілення винаходу композиція може включати солюбілізатор для забезпечення гарної солюбілізації й/або розчинності сполуки цього винаходу й для мінімізації осадження сполуки цього винаходу. Це може бути особливо важливим для композицій для неорального застосування, напр., композицій для ін'єкції. Солюбілізатор може також додаватися для посилення розчинності гідрофільних ліків і/або інших компонентів, таких як поверхнево-

40 активні речовини, або для збереження композиції у вигляді стійкого або гомогенного розчину або дисперсії.

Приклади придатних солюбілізаторів включають, не обмежуючись: спирти й поліоли, такі як етанол, ізопропанол, бутанол, бензиловий спирт, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутандіоли і їхні ізомери, гліцерин, пентаеритрит, сорбіт, маніт, трансктуол, диметилізосорбід,

45 поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, полівініловий спирт, гідроксіпропілметилцелюлоза й інші похідні целюлози, циклодекстрини й похідні циклодекстринів; ефіри поліетиленгліколей, що мають середню молекулярну вагу від близько 200 до близько 6000, такі як тетрагідрофурфурілового спирту ПЕГ ефір (глікофурол) або метоксі ПЕГ; аміді й інші азотовмісні сполуки, такі як 2-піролідон, 2-піперидон, епсилон-капролактамі, N-алкілпіролідон, N-гідроксіалкілпіролідон, N-алкілпіперидон, N-алкілкапролактамі, диметилацетамід і полівінілпіролідон;

50 естери, такі як етилпропіонат, трибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триетилцитрат, етилолеат, етилкапрілат, етилбутират, триацетин, пропіленгліколя моноацетат, пропіленгліколя діацетат, ε-капролактон та її ізомери, д-валеролактон і її ізомери, в-бутиролактон і його ізомери; і інші солюбілізатори, відомі в даній галузі, такі як диметилацетамід, диметилізосорбід, N-метилпіролідони, монооктаноїн, діетиленгліколя моноетилови ефір і вода.

Також можуть використовуватися суміші солюбілізаторів. Приклади включають, не обмежуючись, триацетин, триетилцитрат, етилолеат, етилкапрілат, диметилацетамід, N-метилпіролідон, N-гідроксіетилпіролідон, полівінілпіролідон, гідроксіпропіл метилцелюлозу,

60 гідроксіпропіл циклодекстрини, етанол, поліетиленгліколь 200-100, глікофурол, трансктуол,

пропіленгліколь і діметилізосорбід. Особливо кращі солюбілізатори включають сорбіт, гліцерин, триацетин, етиловий спирт, ПЕГ-400, глікофурол і пропіленгліколь.

Кількість солюбілізатора, що підлягає включенню, спеціально не лімітується. Кількість даного солюбілізатора може обмежуватися до біоприйнятної кількості, що легко встановлюється фахівцем у даній галузі. У деяких умовах може бути корисним включати такі кількості солюбілізаторів, які набагато перевищують біоприйнятні кількості, наприклад, для максимізації концентрації ліків, де надлишок солюбілізатора усувається перед введенням композиції пацієнтові за допомогою стандартних способів, таких як дистиляція або розпарювання. За рахунок цього, якщо солюбілізатор є присутнім, його ваговий вміст може становити 10мас. %, 25мас. %, 50мас. %, 100мас. % або до 200мас. % в перерахуванні на об'єднану масу ліків і інших носіїв. При необхідності також можуть використовуватися дуже невеликі кількості солюбілізатора: 5мас. %, 2мас. %, 1мас. % або навіть менш. Звичайно солюбілізатор може бути присутнім у кількості від близько 1мас. % до близько 100мас. %, найбільше часто від близько 5мас. % до близько 25мас. %.

Композиція може додатково включати одну або більше фармацевтично прийнятних добавок і носіїв. Такі добавки й носії включають, не обмежуючись, агенти для зменшення в'язкості, антиспінувальні агенти, буферні агенти, полімери, антиоксиданти, консерванти, хелатуючі агенти, регулятори в'язкості, регулятори тону, ароматизатори, барвники, віддушки, глушители, суспендируючі агенти, зв'язувальні агенти, наповнювачі, пластифікатори, мастила і їхні суміші.

Крім того, у композицію можуть вводитися кислоти або основи для полегшення переробки, поліпшення стабільності або з інших причин. Приклади фармацевтично прийнятних основ включають амінокислоти, естери амінокислот, гідроксид амонію, гідроксид калію, гідроксид натрію, натрію гідрокарбонат, гідроксид алюмінію, карбонат кальцію, гідроксид магнію, силікат магнію-алюмінію, синтетичний алюмосилікат, синтетичний гідрокальцит, гідроксид магнію-алюмінію, діізопропілетиламін, етаноламін, етилендіамін, триетаноламін, триетиламін, триізопропаноламін, триметиламін, трис(гідроксиметил)амінометан (ТРИС) і т.п. Також придатними є основи, які є солями фармацевтично прийнятних кислот, таких як оцтова кислота, акрилова кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, алкансульфонова кислота, амінокислоти, аскорбінова кислота, бензойна кислота, борна кислота, масляна кислота, вугільна кислота, лимонна кислота, жирні кислоти, мурашина кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, гідрохіносульфонова кислота, ізоаскорбінова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, щавлева кислота, пара-бромфенілсульфонова кислота, пропіонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, дубильна кислота, винна кислота, тіогліколева кислота, толуолсульфонова кислота, сечова кислота тощо. Також можуть використовуватися солі багатоосновних кислот, такі як фосфат натрію, динатрію гідрофосфат і натрію дигідрофосфат. Якщо основою є сіль, то катіоном може бути будь-який зручний і фармацевтично прийнятний катіон, такий як амоній, лужні метали, лужно-земельні метали тощо. Приклади можуть включати, не обмежуючись, натрій, калій, літій, магній, кальцій і амоній.

Придатними кислотами є фармацевтично прийнятні органічні або неорганічні кислоти. Приклади придатних неорганічних кислот включають хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, йодоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, борну кислоту, фосфорну кислоту тощо. Приклади придатних органічних кислот включають оцтову кислоту, акрилову кислоту, адипінову кислоту, альгінову кислоту, алкансульфову кислоту, амінокислоти, аскорбінову кислоту, бензойну кислоту, борну кислоту, масляну кислоту, вугільну кислоту, лимонну кислоту, жирні кислоти, мурашину кислоту, фумарову кислоту, глюконову кислоту, гідрохіносульфову кислоту, ізоаскорбінову кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, метансульфову кислоту, щавлеву кислоту, пари-бромфенілсульфову кислоту, пропіонову кислоту, п-толуолсульфову кислоту, саліцилову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, дубильну кислоту, винну кислоту, тіогліколеву кислоту, толуолсульфову кислоту, сечову кислоту тощо.

Фармацевтичні композиції для ін'єкцій. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені фармацевтичні композиції для ін'єкцій, що містять сполуки цього винаходу й фармацевтичний носій, придатний для ін'єкцій. Компоненти й кількості агентів у композиціях описані в цьому документі.

Форми, у яких нові композиції цього винаходу можуть вводитися для застосування у вигляді ін'єкцій, включають водні або масляні суспензії або емульсії, з кунжутним маслом, кукурудзяним маслом, бавовняним маслом або арахісовим маслом, а також еліксири, розчини з манітом, декстрозою або стерильні розчини у воді й аналогічних фармацевтичних носіях.

Водні розчини у фізіологічних розчинах також звичайно використовуються для ін'єкцій. Можуть

використовуватися також етанол, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь і т.п. (і їхні відповідні суміші), похідні циклодекстрину й рослинні масла. Необхідна текучість може забезпечуватися, наприклад, за рахунок використання покриттів, таких як лецитин, що зберігають потрібний розмір часток у випадку дисперсій, а також за допомогою поверхнево-активних речовин. Зараження мікроорганізмами можна запобігти за рахунок додавання різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу тощо.

Стерильні розчини для ін'єкцій одержують шляхом введення сполуки цього винаходу в заданій кількості у відповідний розчинник з різними іншими компонентами, як перераховано вище, при необхідності, з наступною фільтрацією й стерилізацією. Як правило, дисперсії одержують шляхом введення різних стерильних активних компонентів у стерильний носій, що містить основне дисперсійне середовище й інші необхідні компоненти з перерахованих вище. У випадку стерильних порошків для готування стерильних розчинів для ін'єкцій, бажаним є використання певних способів готування, таких як вакуумне сушіння й виморожування, у результаті яких одержують порошок активного компонента, плюс додатково заданий компонент із його попередньо стерильно відфільтрованого розчину.

Фармацевтичні композиції для локальної (напр., трансдермальної) доставки. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені фармацевтичні композиції для трансдермальної доставки, що містять сполуки цього винаходу й фармацевтичний носій, придатний для трансдермальної доставки.

Композиції цього винаходу можуть бути змішані в препарати у твердій, напівтвердій або рідкій формах, придатних для локального або місцевого введення, таких як гелі, водорозчинні студні, креми, лосьйони, суспензії, піни, порошки, суспензії, мазі, розчини, масла, пасти, супозиторії, спреї, емульсії, сольові розчини, розчини на основі диметилсульфоксиду (ДМСО). В основному, носії з високою щільністю можуть забезпечувати пролонгований вплив активних компонентів на заданій області. Навпроти, розчинні композиції можуть забезпечувати більш швидкий вплив активного компонента на вибрану область.

Фармацевтичні композиції можуть також включати придатні твердофазні або гелеподібні носії або наповнювачі, які є сполуками, що забезпечують посилене проникнення, або сприяють доставці терапевтичних молекул крізь роговий шар шкіри, що є бар'єром проникності. Існує безліч таких молекул, що сприяють проникненню, які відомі досвідченому фахівцеві в галузі композицій для місцевого застосування. Приклади таких носіїв і наповнювачів включають, не обмежуючись, змочувальні засоби (напр., сечовина), гліколи (напр., пропіленгліколь), спирти (напр., етанол), жирні кислоти (напр., олеїнова кислота), поверхнево-активні речовини (напр., ізопропілміристан і натрію лаурилсульфат), піролідони, гліцерину монолаурат, сульфоксид, терпени (напр., ментол), аміни, амідни, алкани, алканолі, воду, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як полфетиленглікоф.

В іншій типовій композиції для застосування в способах цього винаходу використовуються пристрої трансдермальної доставки ("пластири"). Такі трансдермальні пластири можуть використовуватися для забезпечення безперервної або періодичної інфузії поєднання цієї сполуки в контрольованих кількостях, разом з іншим агентом або без нього.

Конструкція й застосування трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних агентів добре відомі в даній галузі. Див., напр., патенти США №№ 5023252, 4992445 і 5001139. Такі пластири можуть бути розроблені для безперервної, пульсуючої або іншої доставки по необхідності фармацевтичних засобів.

Фармацевтичні композиції для інгаляції. Композиції для інгаляції або інсуффляції включають розчини й суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках, або їхніх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні носії, як описано вище. Переважно ці композиції вводяться оральним або назальним респіраторним шляхом для досягнення системного ефекту. Композиції в кращих фармацевтично прийнятних розчинниках можуть розпорошуватися за допомогою інертних газів. Распилені розчини можна вдихати безпосередньо із розпилювального пристрою, або распилювальний пристрій може підключатися до маски для особи, тенту або дихальному апарату надлишкового тиску періодичної дії. Композиції в розчинах, суспензіях або порошках можуть вводитися, переважно орально або назально через пристрої, які забезпечують доставку композиції відповідним чином.

Інші фармацевтичні композиції. Фармацевтичні композиції можуть також бути отримані з композицій, описаних у цьому документі, і одного або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів, придатних для під'язичного, буккального, ректального, внутрішньокісткового,

внутріочного, інтраназального, епідурального або інтраспінального введення. Препарати для таких фармацевтичних композицій добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Довідник клінічних даних лікарських препаратів, десяте видання, McGraw-Hill, 2002; Pratt і Taylor, eds., Принципи дії лікарських засобів, третє видання, Churchill Livingstone, Нью-Йорк, 1990; Katzung, ed., Основна й клінічна фармакологія, дев'яте видання, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman і Gilman, eds., Фармакологічні основи терапевтичних засобів, десяте видання, McGraw Hill, 2001; Фармацевтичні науки, Remington, 20е изд., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, Фармакопея зовнішніх лікарських засобів, тридцять друге видання (The Pharmaceutical Press, Лондон, 1999); всі з яких включені в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі.

Введення сполук або фармацевтичних композицій цього винаходу може здійснюватися будь-яким способом, що забезпечує доставку сполук до ділянки їхньої дії. Ці способи включають оральні шляхи, інтрадуоденальний шлях, парентеральне введення (у тому числі внутрішньовенне, внутріартеріальне, підшкірне, внутрим'язове, внутрісудинне, внутріочеревинне або інфузійне), місцеве (наприклад, трансдермальне застосування), ректальне введення, через катетер локальної доставки або стент або шляхом інгаляції. Сполуки можуть також вводитися внутрішньоожировим або інтратекальним способом.

Кількість сполуки, що вводиться, залежить від ссавця, що підлягає лікуванню, серйозності захворювання або стану, швидкості введення, характеру сполуки й думки лікаря, що прописує. Однак ефективне дозування знаходиться в діапазоні від близько 0,001 до близько 100 мг на кг ваги тіла в день, переважно від близько 1 до близько 35 мг/кг/день, у вигляді єдиної дози або частинами. Для людини вагою 70 кг це становить від близько 0,05 до 7 г/день, переважно від близько 0,05 до близько 2,5 г/день. У деяких випадках можуть бути більш правильними рівні дозування, що знаходяться нижче нижньої межі зазначеного діапазону, тоді як в інших випадках можуть використовуватися набагато більші дозування, що не викликають шкідливих побічних ефектів, напр., шляхом поділу цих більших доз на кілька невеликих доз для введення протягом дня.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу вводиться у вигляді разової дози. Як правило, таке введення здійснюється шляхом ін'єкції, напр., внутрішньовенної ін'єкції, для швидкого введення агента. Однак при необхідності можуть використовуватися інші способи. Разова доза сполуки цього винаходу може використовуватися для лікування гострого стану.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу вводиться у вигляді багаторазових доз. Дозування може становити один, два, три, чотири, п'ять, шість або більше шести разів у день. Дозування може становити біля одного разу на місяць, одного разу у два тижні, раз у тиждень або через день. У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу й інший агент вводяться разом, приблизно від одного разу в день до близько 6 разів у день. В іншому варіанті втілення винаходу введення сполука цього винаходу й іншого агента триває приблизно протягом менш 7 днів. В іншому варіанті втілення винаходу введення триває протягом більше 6, 10, 14, 28 днів, двох місяців, шести місяців або одного року. У деяких випадках безперервне введення досягається й зберігається так довго, як це необхідно.

Введення агентів цього винаходу може тривати так довго, як це необхідно. У деяких варіантах втілення винаходу агент цього винаходу вводиться протягом більш, ніж 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 або 28 днів. У деяких варіантах втілення винаходу агент цього винаходу вводиться протягом менш, ніж 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 або 1 дня. У деяких варіантах втілення винаходу агент цього винаходу вводиться постійно в безперервному режимі, напр., для лікування хронічних захворювань.

Ефективна кількість сполуки цього винаходу може вводиться разовою або багаторазовою дозами з використанням одного з режимів введення агентів, що мають аналогічну дію, включаючи, ректальне, буккальне, інтраназальне й трансдермальне введення, введення усередині-артеріальними ін'єкціями, внутрівено, внутрішньообрюшинно, парентерально, внутрим'язово, підшкірно, орально, локально або шляхом інгаляції.

Композиції цього винаходу можуть також доставлятися за допомогою просочених пристроїв або пристроїв з покриттям, таких як стент, наприклад, або полімерний циліндр, що вставляється в артерію. Такі способи введення можуть, наприклад, сприяти запобіганню або поліпшенню рестенозу з наступними процедурами, такими як пластика судин. Не обмежуючись певною теорією, припускають, що сполуки цього винаходу можуть сповільнювати або інгібувати міграцію й проліферацію гладких міоцитів в артеріальних стінках, що вносить свій внесок у рестеноз. Сполуки цього винаходу можуть вводитися, наприклад, шляхом локальної доставки через "розпірки" або стент, через стентовий трансплантат, із трансплантатів або з покриття, або оболонки стента. У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу вводиться з



матрицею. Така матриця може бути полімерною матрицею й служити для зв'язування сполуки зі стентом. Полімерні матриці, придатні для такого застосування, включають, наприклад, складні поліефіри на основі лактону або сополіефіри, такі як полілактид, полікапролактонгліколід, поліортоєфіри, поліангідриди, поліамінокислоти, полісахариди, поліфосфазени, полі(ефір-естеру)сopolімери (напр., PEO-PLLA); полідиметилсилоксан, полі(етилєнілвінілацетат), акрилатні полімери й сополімери (напр., полігідроксіетил метилметакрилат, полівінілпіролідон), фторовані полімери, такі як політетрафторетилєн і ефіри целюлози. Придатні матриці можуть не розкладатися або розкладаються помірно із часом, при вивільненні сполуки або сполук. Сполуки цього винаходу можуть наноситися на поверхню стента різними способами, такими як покриття маканням/обертанням, покриття розбризкуванням, покриття зануренням і/або покриття пензликом. Сполуки можуть наноситися в розчиннику, що потім випаровується, утворюючи, таким чином, шар сполуки на стенті. Альтернативно, сполука може бути розташована в тілі стента або імплантанта, наприклад, у мікроканалах або мікропорах. При імплантації сполука дифундує з тіла стента й взаємодіє зі стінкою артерії. Такі стенти можуть бути отримані мочанням стента, що має такі мікропори або мікроканали, у розчин сполуки цього винаходу в придатному розчиннику, з наступним випаром розчинника. Надлишок ліків на поверхні стента може бути усунутий додатковим швидким промиванням у розчиннику. В інших варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу можуть ковалентно зв'язуватися зі стентом або імплантом. Можуть використовуватися ковалентні зв'язувальні агенти, які розкладаються *in vivo*, приводячи до вивільнення сполуки цього винаходу. Для цих цілей може використовуватися будь-яке біорухомий зв'язувальний агент, такий як естерний, амідний або ангідридний зв'язувальний агент. Сполуки цього винаходу можуть додатково вводитися внутрішньо м'язово з надувного балона, використовованого при пластиці судин. Для зниження рестенозу також можуть використовуватися екстравакулярне введення сполуки через перикард або адвенціальне введення композицій цього винаходу.

Різноманітні стентові пристрої, які можуть використовуватися так, як описано тут, розглянуті, наприклад, у наступних посиланнях, усі з яких включені в цю заявку шляхом посилання: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

Сполуки цього винаходу можуть вводитися дозами. У даній галузі відомо, що через варіабельність фармакокінетики сполуки у різних пацієнтів, для оптимальної терапії необхідна індивідуалізація режимів дозування. Дозування сполуки цього винаходу може бути встановлено шляхом звичайних експериментів у світлі цього опису.

При введенні сполуки цього винаходу в композиції, що включає один або більше агентів, і якщо цей агент має більше короткий період напіввиведення, ніж сполуки цього винаходу, то може знадобитися відповідне регулювання одиничних лікарських форм цього агента й сполуки цього винаходу.

Зазначена фармацевтична композиція може, наприклад, бути у формі, придатній для орального введення, такий як таблетки, капсули, пігулки, порошок, композиції безперервного вивільнення, розчини, суспензії, для парентеральної ін'єкції у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого застосування, такий як мазь або крем або для ректального введення у вигляді супозиторіїв. Фармацевтична композиція може бути в єдиних лікарських формах, придатних для разового введення точного дозування. Фармацевтичні композиції включають звичайний фармацевтичний носій або наповнювач і сполуку згідно із даним винаходом як активний компонент. Крім того, вони можуть включати інші медичні або фармацевтичні засоби, носії, ад'юванти тощо.

Приклади форм для парентерального введення включають розчини або суспензії активної сполуки в стерильних водяних розчинах, наприклад, водяних розчинах пропіленгліколя або декстрази. Такі лікарські форми можуть бути належним чином буферизовані, при необхідності.

Активність сполук цього винаходу може бути встановлена за наступною методикою, а також за методикою, описаною нижче в прикладах. Активність кінази оцінюється за вимірюванням введення  $\gamma$ -<sup>33</sup> Р'фосфату з  $\gamma$ -<sup>33</sup> Р'АТФ на N-кінцевий мічений субстрат His, що експресується в E. coli і очищається звичайними способами в присутності кінази. Аналіз виконується в 96-лунковому поліпропіленовому планшеті. Інкубаційна суміш (100 мкл) включає 25 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM β-гліцерофосфату, 100 mM Na-Ортованадата, 5 mM DTT, 5 нМ кінази й 1 мкМ субстрату. Інгібітори суспендуються в ДМСО, і всі реакції, включаючи контрольні реакції, виконуються при кінцевій концентрації 1 % ДМСО. Реакції ініціюються додаванням 10 мкМ АТФ (з 0,5 мкМ  $\gamma$ -<sup>33</sup> Р'АТФ/лунку) і інкубуються при кімнатній температурі протягом 45 хвилин.

Додається рівний об'єм 25 % ТСА для припинення реакції й осадження білків. Осаджені білки вловлюються на фільтрувальних пластинах зі скловолна В, і надлишок міченої АТФ вимивається за допомогою харвестера Tomtec MACH III. Планшети залишаються для висушування на повітрі, а потім додається 30 мкл/лунку препарату Packard Microscint 20, і

5 планшети підраховуються за допомогою Packard TopCount.

У цьому винаході також пропонуються набори. Набори включають сполуку або сполуки цього винаходу, як описано в цьому документі, у придатному упакуванні, і письмовий матеріал, що включає інструкції із застосування, обговорення клінічних випробувань, перелік побічних ефектів і т.п. Такі набори можуть включати також інформацію, таку як посилання на наукову літературу, рекламні вкладиші, результати клінічних випробувань і/або висновки з них тощо, які

10 вказують або визначають активність і/або переваги даної композиції й/або які описують дозування, введення, побічні ефекти, взаємодію з іншими ліками й іншою інформацією, корисну для постачальника лікарських засобів. Така інформація може ґрунтуватися на результатах різних досліджень, наприклад, досліджень із використанням експериментальних тварин, що включають моделі *in vivo*, і досліджень на основі клінічних досліджень людей. Набір може

15 додатково містити інший агент. У деяких варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу й цей агент представлені у вигляді окремих композицій в окремих контейнерах набору. У деяких варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу й цей агент представлені у вигляді однієї композиції в одному контейнері набору. Придатне упакування й допоміжні вироби для застосування (напр., мірний стаканчик для рідких композицій, фольгована обгортка для мінімізації впливу повітря тощо.) є відомими в даній галузі й можуть бути включені в набір. Набори, описані в цьому документі, можуть поставлятися, продаватися й/або рекламуватися постачальникам лікарських засобів, включаючи лікарів, медсестер, фармацевтів, мед робітників тощо. Набори можуть також, у деяких варіантах втілення винаходу, продаватися споживачеві

20 прямо.

#### СПОСОБИ

У цьому винаході представлені також способи застосування сполук або фармацевтичних композицій цього винаходу для лікування хворобливих станів, включаючи, але не обмежуючись, захворювання, пов'язані з дисфункцією одного або більше типів РІЗ кінази. Докладний опис станів і порушень, опосередкованих активністю кінази р110δ, представлено далі в публікації Sadu et al., WO 01/81346, що включена в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі для всіх цілей.

Способи лікування, представлені в цьому документі, включають введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки даних винаходів. В одному варіанті втілення цього винаходу представлений спосіб лікування запального порушення, включаючи аутоімунні захворювання ссавців. Спосіб включає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольовату, гідрату або похідного. Приклади аутоімунних захворювань включають, не

35 обмежуючись, гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ), хворобу Аддісона, антифосфоліпідний синдром (АФС), апластичну анемію, аутоімунний гепатит, целіакію, хворобу Крона, цукровий діабет (типу 1), синдром Гудпасчера, хворобу Грейвса, синдром Гийена-Барре (СГБ), зоб Хасимото, червону волчанку, розсіяний склероз, міастенію, синдром опсоклонуса-міоклонуса, (ОМС), неврит зорового нерва, тіреоїдит Орда, пемфігус, поліартрити, первинний біліарний цироз печінки, псоріаз, ревматоїдний артрит, синдром Рейтера, артеріт Такаюсу,

40 скроневої артерії (також відомий як "гігантський артеріт"), теплу аутоімунну гемолітичну анемію, гранулематоз Вегенера, алопецію, хворобу Шагаса, синдром хронічної втоми, вегетативну дистонію, ендометріоз, гнійний гідраденіт, інтерстиціальний цистит, нейроміотонію, саркоїдоз, склеродермію, неспецифічний виразковий коліт, вітіліго й вульводінію. Інші захворювання включають резорбцію кісткової тканини й тромбоз.

У деяких варіантах втілення винаходу спосіб лікування запалення або аутоімунних порушень включає введення пацієнтові (напр., ссавцеві) терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук цього винаходу, які селективно інгібують РІЗК-δ і/або РІЗК-γ у порівнянні з усіма іншими РІЗ кіназами типу I. Таке селективне інгібування РІЗК-δ і/або РІЗК-γ може бути корисним для лікування будь-яких захворювань або станів, описаних у цьому документі. Наприклад, селективне інгібування РІЗК-δ може сповільнювати запальні реакції, пов'язані із запальними захворюваннями, аутоімунним захворюванням або хворобами, пов'язаними з небажаною імунною реакцією, включаючи, не обмежуючись, астму, емфізему, алергію, дерматити, ревматоїдний артрит, псоріаз, червону волчанку або реакцію "трансплантат проти хазяїна". Селективне інгібування РІЗК-δ може додатково забезпечувати зниження запалення або небажаної імунної реакції без супутнього зниження здатності послабляти

бактеріальну, вірусну й/або грибкову інфекцію. Селективне інгібування обох PI3K-δ і PI3K-γ може бути корисним для інгібування запальної реакції у пацієнта більшою мірою, у порівнянні з інгібіторами, селективно інгібуючими PI3K-δ або PI3K-γ окремо. В одному аспекті один або більше зазначених способів є ефективними для зниження антиген-специфічного вироблення антитіл in vivo приблизно в 2 рази, 3 рази, 4 рази, 5 разів, 7,5 разів, 10 разів, 25 разів, 50 разів, 100 разів, 250 разів, 500 разів, 750 разів або близько 1000 разів або більше. В іншому аспекті один або більше зазначених способів є ефективними для зниження антиген-специфічного вироблення IgG3 і/або IgGM in vivo приблизно в 2 рази, 3 рази, 4 рази, 5 разів, 7,5 разів, 10 разів, 25 разів, 50 разів, 100 разів, 250 разів, 500 разів, 750 разів або близько 1000 разів або більше.

В одному аспекті один або більше зазначених способів є ефективними для поліпшення симптомів, пов'язаних з ревматоїдним артритом, включаючи, не обмежуючись, зниження припухлості суглобів, зниження анти-колагенового рівня в сироватці крові й/або скорочення патології суглобів, таких як резорбція кісток, ушкодження хрящів, Панус і/або запалення. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження запалення щиколотки, щонайменше, приблизно на 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 % або близько 75 %-90 %. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження запалення коліна, щонайменше, приблизно на 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 % або близько 75 %-90 % або більше. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження рівня колагена анти-типу II у сироватці крові, щонайменше, приблизно на 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 24 %, 25 %, 30 %, 35 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 86 %, 87 %, або близько 90 % або більше. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження показників гістопатології щиколотки приблизно на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % або більше. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження показників гістопатології коліна приблизно на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % або більше.

В інших варіантах втілення цього винаходу запропоновані способи застосування сполук або фармацевтичних композицій для лікування респіраторних захворювань, включаючи, не обмежуючись, захворювання, що вражають частки легенів, плевральну порожнину, бронхи, трахею, верхні дихальні шляхи або дихальні нерви й м'язи. Наприклад, представлені способи лікування обструктивного захворювання легенів. Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) є зонтичним терміном для групи захворювань дихальних шляхів, що характеризуються обструкцією або обмеженням потоку повітря. Стани, включені в цей зонтичний термін: хронічні бронхіти, емфізема й бронхоектазія.

В іншому варіанті втілення винаходу сполуки, описані в цьому документі, використовуються для лікування астми. Також сполуки або фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можуть використовуватися для лікування ендотоксикозу й сепсису. В іншому варіанті втілення винаходу сполуки або фармацевтичних композицій, описані в цьому документі, використовуються для лікування ревматоїдного артриту (РА). В іншому варіанті втілення винаходу сполуки або фармацевтичних композицій, описані в цьому документі, використовуються для лікування контактного або atopічного дерматиту. Контактний дерматит включає ефірійний контактний дерматит, фототоксичний дерматит, алергійний дерматит, фотоалергійний дерматит, контактну кропивницю, системні дерматити контактного типу тощо. Ефірійний контактний дерматит може виникати при нанесенні на шкіру занадто великої кількості речовини або якщо шкіра є чутливою до певних речовин. Атопічний дерматит, іноді називаний екземою, є видом дерматиту, atopічним шкірним захворюванням.

Цей винахід також зв'язаний зі способом лікування гіперпроліферативних захворювань у ссавців, що включають введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або похідного. У деяких варіантах втілення винаходу зазначений спосіб стосується лікування раку, такого як гострий мієлоїдний лейкоз, рак вилочкової залози, мозку, легенів, пласкоклітинний рак, рак шкіри, очей, ретинобластоми, внутріочної меланоми, рак порожнини рота й ротоглотки, сечового міхура, шлунку, підшлункової залози, сечового міхура, молочної залози, шийки матки, голови, шиї, нирок, печінки, яєчників, передміхурової залози, товстої кишки, стравоходу, яєчок, гінекологічного раку, раку щитовидної залози, ЦНС, ПНС, лімфома, зв'язана зі СНІДом (наприклад, лімфома і саркома Капоши) або вірусно-індукованого раку. У деяких варіантах втілення винаходу зазначений спосіб пов'язаний з лікуванням неракових гіперпроліферативних захворювань, таких як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз) або простати (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (ДГПЖ), рестеноз.

Даний винахід також зв'язаний зі способом лікування захворювань, пов'язаних з

васкулогенезом або ангиогенезом у ссавців, що включає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або похідного. У деяких варіантах втілення винаходу зазначений спосіб призначений для лікування захворювання, вибраного із групи, що складається з пухлинного ангиогенезу, хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, запальних захворювань кишечника, атеросклерозу, шкірних захворювань, таких як псоріаз, екзема й склеродермія, цукрового діабету, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, вікової дегенерації жовтої плями, гемангіоми, гліоми, меланому, саркоми Капоши й рака яєчників, молочної залози, легенів, підшлункової залози, простати, товстої кишки й епідермоїдного раку.

У число пацієнтів, які можуть проходити лікування сполукою цього винаходу або їх фармацевтично прийнятними солями, естерами, проліками, сольватами, гідратами або похідними, у відповідності зі способами цього винаходу, можна включити, наприклад, пацієнтів з діагнозом псоріаз; рестеноз; атеросклероз; ДГПЗ, рак молочної залози, такий як карцинома із епітелія протоків у залозистій тканині молочної залози, рак мозку, слизовий рак, трубчаста карцинома й запальний рак молочної залози; рак яєчників, у тому числі епітеліальна пухлина яєчників, така як аденокарцинома в яєчнику й аденокарцинома, що мігрувала з яєчника в черевну порожнину, рак матки, рак шийки матки, такий як аденокарцинома шийки матки, у тому числі епітеліальний плоскоклітинний рак і аденокарцинома, рак простати, такий як рак простати, вибраний з: аденокарциноми або аденокарциноми, що мігрувала в кістку; рак підшлункової залози, такий як карцинома епітелію в тканині протоки підшлункової залози й аденокарциноми в протоку підшлункової залози; рак сечового міхура, такий як перехідно-клітинний рак сечового міхура, карцинома уротелію (перехідна карцинома), пухлини в клітинах уротелію, що обмежують сечовий міхур, плоскоклітинний рак, аденокарцинома, і дрібноклітинний рак; лейкемія, така як гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, хронічний мієлолейкоз, лейкоз ворсистих клітин, мієлодисплазія, мієлопроліферативні розлади, гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), множинна мієлома (ММ) і мієлодиспластичний синдром (МДС); рак кісток; рак легенів, такий як недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ), що розділяється на плоскоклітинний рак, аденокарциному й крупноклеточну недиференційовану карциному, і дрібноклітинний рак легенів; рак шкіри, такий як карцинома базальних клітин, меланома, плоскоклітинний рак і актинический кератоз, що є станом шкіри, що іноді переростає в плоскоклітинний рак; ретинобластома очей; шкірна або внутрішня меланома, первинний рак печінки (початкова стадія); рак нирок, рак щитовидної залози, такий як папілярний, фолікулярний, медулярний і анапластичний; лімфома, зв'язана зі СНІДом, така як дифузійна крупноклеточная лімфома В-Клітин, імунобластна лімфома В-Клітин і лімфома дрібних клітин з нерозщепленим ядром, саркома Капоши, вірусно-індуковані види раку, у тому числі вірусу гепатиту В (ВГВ), вірусу гепатиту С (ВГС) і гепатоцелюлярна карцинома; лімфотропний вірус людини типу 1 (ЛТВЛ-1) і вікова Т-Клітинна лейкемія/лімфома, вірус папіломи людини (ВПЧ), рак шийки матки, рак центральної нервової системи (ЦНС), такий як первинна пухлина головного мозку, що містить у собі гліоми (астроцитому, анапластичну астроцитому або мультиформну гліобластому), олігодендрогліому, епендіому, менінгіому, лімфому, шванному й медулобластому; ракові захворювання периферичної нервової системи (ПНС), такі як невриноми слухового нерва й злоякісна пухлина оболонки периферичних нервів (ЗПОПН), включаючи нейрофіброми й шванноми, злоякісна фіброзна цитома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, злоякісна менінгіома, злоякісна мезотеліома, і злоякісні змішані пухлини Мюллера, рак порожнини рота й ротоглотки, такий як гіпофарингеальний рак, рак гортані, рак носоглотки й рак ротоглотки; рак шлунка, такий як лімфома, стромальна пухлина шлунка й карциноїдна пухлина; рак яєчок, такий як пухлина полових клітин (ППК), що включає семіномні, несеміномні й полові стромальні пухлини, у тому числі пухлина клітин Лейдига й пухлини клітин Сертолї; рак тимууса, такий як тимома, рак вилочкової залози, хвороба Ходжкіна, карциноїди неходжкінської лімфоми або карциноїдні пухлини; рак прямої кишки; а також рак товстої кишки.

Пацієнти, які можуть проходити лікування сполукою цього винаходу або їх фармацевтично прийнятними солями, естерами, проліками, сольватами, гідратами або похідними, у відповідності зі способами цього винаходу, включають, наприклад, пацієнтів з діагнозом станів, включаючи, не обмежуючись, невриному слухового нерва, аденокарциному, рак надниркової залози, анальний рак, ангіосаркому (наприклад, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліосаркому, гемангіосаркому), доброякісну моноклональну гамопатію, рак жовчного міхура (наприклад, холангіокарциному), рак сечового міхура, рак молочної залози (наприклад, аденокарциному молочної залози, папілярний рак молочної залози, рак молочної залози, медулярний рак

молочної залози), рак мозку (наприклад, менингіому, гліому, наприклад, астроцитому, олігодендрогліому; медулобластому), рак бронхів, рак шийки матки (наприклад, аденокарциному шийки матки), хоріокарциному, хордому, краніофарінгіому, колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки, рак прямої кишки, аденокарциному товстої кишки), епітеліальну карциному, епендіому, ендотеліосаркому (наприклад, саркому Капоши, множинну ідіопатичну геморагічну саркому), рак ендометрія, рак стравоходу (наприклад, аденокарциному стравоходу, аденокарциному Барретта), саркому Юінга, звичайну гіперуозинофілію, рак шлунка (наприклад, аденокарциному шлунка), шлунково-кишкові стромальні пухлини (ШКСП), рак голови й шиї (наприклад, плоскоклітинну карциному голови й шиї, рак ротової порожнини (наприклад, плоскоклітинну карциному рота (ПКР)), хворобу важких ланцюгів (наприклад, хворобу альфа-ланцюга, хворобу гамма-ланцюга, хворобу мю-ланцюга), гемангіобластому, запальні міофіброblastні пухлини, імуноцитний амілоїдоз, рак нирок (наприклад, пухлину нефробластому, відому як пухлина Вільмса, клітинну карциному нирок), рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярний рак (ГЦК), злоякісну гепатому), рак легенів (наприклад, бронхогенну карциному, дрібноклітинний рак легенів (ДРЛ), недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ), аденокарциному легенів), лейкемію (наприклад, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), що включає ГЛЛ В-Лінії й ГЛЛ Т-Лінії, хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), пролімфоцитну лейкемію (ПЛЛ), лейкоз ворсистих клітин (ЛВК) і макроглобулінемію Вальденстрема (МВ); периферичну Т-Клітинну лімфому (ПТКЛ), вікову Т-Клітинну лейкемію/лімфома (ВТЛ), шкірну Т-Клітинну лімфому (ШТКЛ), великий гранульований лімфолейкоз (ВГЛ), хворобу Ходжкіна й хворобу Ріда-Стемберга; гострий мієлолейкоз (ГМЛ), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), лімфоми (наприклад, лімфома Ходжкіна (ЛХ), неходжкінська лімфома (НХЛ), фолікулярна лімфома, дифузійну великоклітинну В-Клітинну лімфому (В-ВКЛ), клітинну лімфому мантиї (МКЛ)), лейоміосаркому (ЛМС), мастоцитоз (наприклад, системний мастоцитоз), множинну мієлому (ММ), мієлодиспластичний синдром (МДС), мезотеліому, мієлопроліферативні розлади (МПР) (наприклад, поліцитемію Віра (ПВ), ідіопатичний тромбоцитоз (ІТ), ідіопатичну мієлоїдну метаплазію (АММ), відому за назвою мієлофіброз (МФ), хронічний мієлофіброз, хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), хронічний нейтрофільний лейкоз (ХНЛ), гіпереозинофільний синдром (ГЕК)), нейробластому, нейрофіброму (наприклад, нейрофіброматоз (НФ) типу 1 або типу 2, шванноматоз), нейроендокринний рак (наприклад, гастроентеропанкреатичні нейроендокринні пухлини (ГЕП-НЕО), карциноїдні пухлини), остеосаркому, рак яєчників (наприклад, цистаденокарциному, ембріональну карциному яєчників, аденокарциному яєчників), хворобу вульви Педжета, хворобу статевого члена Педжета, папілярну аденокарциному, рак підшлункової залози (наприклад, панкреатичну аденокарциному, інтрадуктальні папілярні муцинозні новоутворення (ІПМН)), пухлину епіфізу, примітивну нейроектодермальну пухлину (ПНТ), рак передміхурової залози (наприклад, аденокарциному передміхурової залози), рабдоміосаркому, ретинобластому, рак слинних залоз, рак шкіри (наприклад, плоскоклітинний рак (ПКР), кератоакантому (КА), меланому, базально-клітинну карциному (БКК)), дрібноклітинний рак кишечника (наприклад, рак апендікса), саркому м'яких тканин (наприклад, злоякісну фіброзну гістіоцитому (ЗФГ), ліпосаркому, злоякісну пухлину оболонки периферичних нервів (ЗПОПН), хондросаркому, фібросаркому, міксосаркому), рак сальної залози, рак потових залоз, синовіому, рак яєчок (наприклад, семіному, ембріональну карциному яєчок), рак щитовидної залози (наприклад, папілярний рак щитовидної залози, папілярну тироїдну карциному (ПТК), медулярний рак щитовидної залози), і макроглобулінемію Вальденстрема.

Даний винахід також зв'язаний зі способом лікування діабету у ссавців, що включає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольовату, гідрату або похідного.

Крім того, сполуки, описані в цьому документі, можуть використовуватися для лікування шкіри з вуграми.

Крім того, сполуки, описані в цьому документі, можуть використовуватися для лікування артеріосклерозу, включаючи атеросклероз. Артеріосклероз є загальним терміном, що описує будь-які ущільнення середніх або великих артерій. Атеросклероз є ущільненням артерії винятково за рахунок атеросклеротичних бляшок.

Додатково сполуки, описані в цьому документі, можуть використовуватися для лікування гломерулонефрита. Гломерулонефрит є первинним або вторинним аутоімунним захворюванням нирок, що характеризується запаленням клубочків. Він може бути бессимптомним або супроводжуватися справжньою гематурією й/або протеїнурією. Існує багато відомих типів, які підрозділяються на гострий, підгострий або хронічний гломерулонефрит. Причинами є інфекції (бактеріальні, вірусні або паразитичні патогени), аутоімунні або

паранеопластичні причини.

Крім того, сполуки, описані в цьому документі, можуть використовуватися для лікування бурситу, волчанки, гострого розсіяного енцефаломієліту (ОРЕМ), хвороби Аддісона, антифосфоліпідного синдрому (АФС), апластичної анемії, аутоімунного гепатиту, целіакії, хвороби Крона, цукрового діабету (типу 1), синдрому Гудпасчера, Базедової хвороби, синдрому Гійєна-Барре (СГБ), хвороби Хашимото, запальних захворювань кишечника, системної червоної волчанки, важкої міастенії, синдрому міоклонуса опсиклонуса (ОМС), невриті зорового нерва, тиреоїдиті Орда, остеоартриті, увеоретиніті, пузирчатки, поліартритів, первинного біліарного цирозу печінки, синдрому Рейтера, артеріїту Такаюсу, тимчасового артеріїту, теплої аутоімунної гемолітичної анемії, гранулематозу Вегенера, алопеції, хвороби Шагаса, синдрому хронічної втоми, вегетативної дистонії, ендометріозу, гнійного гідраденіту, інтерстиціального циститу, нейроміотонії, саркоїдозу, склеродермії, неспецифічного виразкового коліту, вітиліго, вульводинії, апендіциту, артеріїту, артриту, блефариту, бронхіоліту, бронхіту, цервіциту, холангіту, холециститу, хоріоамніоніту, коліту, кон'юнктивіту, циститу, дакриоденіту, дерматоміозиту, ендокардиту, ендометриту, ентериту, ентероколіту, епіконділіту, епідидиміту, фасціїту, фіброзиту, гастриту, гастроентериту, запалення ясен, гепатиту, гідраденіту, ілеїту, іриту, ларингіту, маститу, менінгіту, мієліту, міокардиту, міозиту, нефриту, омфалиту, оофориту, орхиту, остеомиєліту, отиту, панкреатиту, паротиту, перикардиту, перитоніту, фарингіту, плевриту, флебіту, пневмоніту, проктиту, простатиту, пієлонефриту, риніту, сальпінгіту, синуситу, стоматиту, синовіту, тендиніту, тонзиліту, увеїту, вагініту, васкуліту або вульвіту.

Додатково, сполуки цього винаходу можуть використовуватися для лікування цілорічного алергійного риніту, мезентериту, перитоніту, акродерматиту, запалення шкірних судин, atopічного дерматиту, контактного дерматиту, екземи, еритеми, попріlostей, синдрому Стивенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, шкірних алергій, важких алергійних реакцій / анафілаксії, алергійного гранулематозу, гранулематозу Вегенера, алергійного кон'юнктивіту, хориоретиніту, кон'юнктивіту, інфекційного кератокон'юнктивіту, кератокон'юнктивіту, офтальмії немовлят, трахоми, увеїту, очних запалень, блефарокон'юнктивіту, маститу, гінгівіту, перикороніту, фарингіту, ринофарингіту, сіаладеніту, запалення кістково-м'язової системи, придбаної хвороби Стілла, хвороби Бехчету, бурситу, хондрокальцинозу, дактиліту, синдрому Фелті, подагри, інфекційних артритів, хвороби Лайма, запального остеоартрозу, періартриту, синдрому Рейтера, вірусної інфекції ріки Росс, гострих респіраторних захворювань, дистресс-синдрому, гострого бронхіту, гострого синуситу, алергійного риніту, астми, важкої рефрактерної астми, фарингіту, плевриту, ринофарингіту, сезонного алергійного риніту, синуситу, астматичного статусу, трахеобронхіту, риніту, серозиту, менінгіту, оптикомієліту, вірусу поліомієліту, синдрому Алпорту, Баланіту, епідидиміту, орхоепідидимісу, фокального сегментарного порушення, гломерулосклерозу, гломерулонефриту, IgA нефропатії (хвороби Берже), орхіту, параметриту, запалення тазових органів, простатиту, пієліту, пієлоциститу, пієлонефриту, гранулематоза Вегенера, гіперурикемії, аортиту, артеріїту, хілоперикардиту, синдрому Дресслера, ендартеріїту, ендокардиту, екстракраніального скроневого артеріїту, ВІЛ-Асоційованого артеріїту, внутрічерепного скроневого артеріїту, хвороби Кавасакі, лімфангіофлебіту, хвороби Мондора, периартеріїту або перикардиту.

В інших аспектах сполуки цього винаходу застосовуються для лікування аутоімунного гепатиту, запалення тонкої кишки, мезентериту, мукозиту, неалкогольного стеатогепатиту, невірусного гепатиту, аутоімунного панкреатиту, перигепатиту, перитоніту, поухіту, проктиту, псевдомембранозного коліту, ректосигмоїдиту, сальпінгоперитоніту, сигмоїдиту, стеатогепатиту, неспецифічного виразкового коліту, синдрому Черджа-Стросса, виразкового проктиту, синдрому подразненої кишки, шлунково-кишкових запалень, гострого ентероколіту, ануситу, некрозу Балсера, холециститу, коліту, хвороби Крона, дивертикуліту, ентериту, ентероколіту, ентерогепатиту, еозинофільного езофагіту, езофагіту, гастриту, геморагічного ентериту, гепатиту, вірусної інфекції гепатиту, гепатохолангіту, гіпертрофічного гастриту, ілеїту, ілеоцециту, саркоїдозу, запальних захворювань кишечника, хвороби Бехтерева, ревматоїдного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, псоріазу, псоріатичного артриту, волчанки (шкірної / системної / нефриту), СНІДа, агамаглобулінемії, комплексу, зв'язаного зі СНІДом, хвороби Брутона, синдрому Чедіака Хігаси, загального варіабельного імунodefіциту, синдрому Ді Георге, дисагамаглобулінемії, дефіциту імуноглобуліну, синдрому Іова, синдрому Незелофа, бактерицидного розладу фагоцитів, синдрому Віскотту Олдрича, аспленії, слоновості, гіперспленізму, хвороби Кавасакі, лімфаденопатії, лімфедєми, лімфоцеле, синдрому Нонні Мілроя Межа, хвороби селезінки, спленомегалії, тімоми, хвороби тимуса, периваскуліту, флебіту, плевроперикардиту, вузелкового поліартеріїту, васкуліту, артеріїту Такаюсу, скроневого

артеріїту, тромбангіїту, облітеруючого тромбангіїту, тромбоендокардиту, тромбофлебіту або ХОБЛ.

Цей винахід також зв'язаний зі способом лікування серцево-судинних захворювань у ссавців, що включає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або похідного. Приклади серцево-судинних станів включають, не обмежуючись, атеросклероз, рестеноз, оклюзію судин і обструктивне захворювання сонної артерії.

В іншому аспекті цього винаходу представлені способи порушення функції лейкоцитів або порушення функції остеокластів. Спосіб включає взаємодія лейкоцитів або остеокластів з такою кількістю сполуки цього винаходу, що порушує їхню функцію.

В іншому аспекті цього винаходу представлені способи лікування офтальмічних захворювань шляхом введення в очі пацієнту однієї або більше із зазначених сполук або фармацевтичних композицій.

Додатково представлені способи введення сполук цього винаходу шляхом очних крапель, внутріочної ін'єкції, інтравітреальної ін'єкції, місцевого застосування або за допомогою пристрою елюювання ліків, мікрокапсул, імпланту або мікрофлюїдного пристрою. У деяких випадках сполуки цього винаходу вводяться з носієм або наповнювачем, що збільшує внутріочне проникнення сполуки, таким як масляна й водна емульсія з колоїдними частками, що мають масляне ядро, оточене міжфазовою плівкою.

У деяких випадках колоїдні частки включають, щонайменше, один катіонний агент і, щонайменше, одну неіоногенну поверхнево-активну речовину, таку як поллоксамер, тілоксапол, полісорбат, похідне касторового масла й поліоксіетилену, ефір сорбіту або поліоксилстеарат. У деяких випадках катіонним агентом є алкіламін, третинний алкіламін, четвертинна амонієва сполука, катіонний ліпід, аміноспирт, бігуанідинова сіль, катіонна сполука або їхня суміш. У деяких випадках катіонним агентом є бігуанідинова сіль, така як хлоргексидин, поліамінопропіл бігуанідин, фенформін, алкілбігуанідин або їхня суміш. У деяких випадках четвертинною амонієвою сполукою є бензалконію галід, лауралконію галід, цетримід, гексадецилтриметиламонію галід, тетрадецилтриметиламонію галід, додецилтриметиламонію галід, цетримонію галід, бензетонію галід, бегеналконію галід, цеталконію галід, цететилдімонію галід, цетилпіридинію галід, бензододецинію галід, хлораліл метанаміну галід, міристилалконію галід, стеаралконію галід або суміш двох або більше із цих сполук. У деяких випадках катіонним агентом є бензалконію хлорид, лауралконію хлорид, бензододецинію бромід, бензетенію хлорид, гексадецилтриметиламонію бромід, тетрадецилтриметиламонію бромід, додецилтриметиламонію бромід або суміш двох або більше із цих сполук. У деяких випадках масляною фазою є мінеральне масло й легке мінеральне масло, середньоланцюгові тригліцериди (СЛТ), кокосове масло; гідровані масла, що включають гідроване бавовняне масло, гідроване пальмове масло, гідроване касторове масло або гідроване соєве масло; похідні поліоксіетилену й касторового масла, що включають поліоксил-40 гідроване касторове масло, поліоксил-60 гідроване касторове масло або поліоксил-100 гідроване касторове масло.

Цей винахід додатково представляє способи модулювання активності кінази шляхом взаємодії кінази з такою кількістю сполуки цього винаходу, який досить для модулювання активності цієї кінази. Модулюванням може бути інгібування або активація активності кінази. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази шляхом взаємодії кінази з такою кількістю сполуки цього винаходу, яка є достатньою для інгібування активності цієї кінази. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в розчині шляхом взаємодії зазначеного розчину з такою кількістю сполуки цього винаходу, який досить для інгібування активності цієї кінази в зазначеному розчині. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в клітині шляхом взаємодії зазначеної клітини з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеній клітині. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в тканині шляхом взаємодії зазначеної тканини з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеній тканині. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в організмі шляхом взаємодії зазначеного організму з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеному організмі. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в організмі тварини шляхом взаємодії зазначеного організму тварини з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеному організмі тварини. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування

активності кінази в організмі ссавця шляхом взаємодії зазначеного організму ссавця з такою кількістю сполуки цього винаходу, який досить для інгібування активності цієї кінази в організмі ссавця. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в організмі людини шляхом взаємодії зазначеного організму людини з такою

кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеному організмі людини. У деяких варіантах втілення винаходу % активності кінази після взаємодії кінази із сполукою цього винаходу становить менш, ніж 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 99 % активності кінази під час відсутності зазначеного етапу взаємодії.

У деяких варіантах втілення винаходу кіназою є ліпідкіназа або протеїнкіназа. У деяких

варіантах втілення винаходу кіназа вибрана із групи, що складається з PI3 кіназ, що включає різні ізоформи, такі як PI3 кіназа б, PI3 кіназа в, PI3 кіназа г, PI3 кіназа д; ДНК-РК; mTor; Abl, VEGFR, рецептор ефрина B4 (EphB4); тирозинкіназа рецептори TEK (TIE2); FMS-Зв'язана тирозинкіназа 3 (FLT-3); рецептор фактору росту тромбоцитів (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; рецептор епідермального фактору росту (EGFR); KIT; інсуліновий рецептор (IR) і IGF. Цей винахід додатково представляє способи модулювання активності PI3 кінази шляхом

#### КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ

У цьому винаході представлені також способи комплексного лікування, у яких використовується відомий засіб модулювання інших шляхів або інші компоненти тих же шляхів, або навіть набори, що перекриваються, цільових ферментів, у комбінації із сполукою цього винаходу, або її фармацевтично прийнятною сіллю, естером, проліками, сольватом, гідратом або її похідними. В одному аспекті така терапія включає, не обмежуючись, комбінацію зазначеної сполуки з хіміотерапевтичними засобами, терапевтичними антитілами, променевим лікуванням, для забезпечення синергічного або адитивного терапевтичного ефекту.

В одному аспекті сполуки або фармацевтичні композиції цього винаходу можуть давати синергічну або адитивну ефективність при введенні в комбінації з агентами, інгібуючими вироблення або активність IgE. Така комбінація може знижувати небажаний ефект високого рівня IgE, пов'язаний з використанням одного або більше інгібіторів PI3Kδ, якщо такий ефект має місце. Це може бути особливо корисно при лікуванні аутоімунних і запальних порушень (AID), таких як ревматоїдний артрит. Крім того, введення інгібіторів PI3Kδ або PI3K δ/γ даного винаходу в комбінації з інгібіторами mTOR також може демонструвати синергію за рахунок посиленого інгібування шляху PI3K.

В окремому, але родинному аспекті цього винаходу представлено комплексне лікування захворювання, пов'язаного з PI3Kδ, що включає введення інгібітору PI3Kδ і агента, інгібуючого вироблення або активність IgE. Інші типові інгібітори PI3Kδ є застосовними, і вони описані, наприклад, у патенті США № 6800620. Таке комплексне лікування особливо корисно для лікування аутоімунних і запальних захворювань (AID), включаючи, не обмежуючись, ревматоїдний артрит.

Агенти, що інгібують вироблення IgE, є відомими в даній галузі й включають, не обмежуючись, один або більше з TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилорксі-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойні кислоти, рапаміцина, аналогів рапаміцина (тобто рапалогов), інгібіторів TORC1, інгібіторів TORC2, і будь-яких інших сполук, інгібуючих mTORC1 і mTORC2. Агенти, інгібуючі активність IgE, включають, наприклад, анти-IgE антитіла, такі як, наприклад, омалізумаб і TNX-901.

Для лікування аутоімунних захворювань, зазначені сполуки або фармацевтичні композиції можуть використовуватися в комбінації з ліками, що прописуються звичайно, включаючи, не обмежуючись, Енбрел®, Ремікад®, Хуміра®, Авонекс® і Ребіф®. Для лікування респіраторних захворювань, зазначені сполуки або фармацевтичні композиції можуть використовуватися в комбінації з ліками, що прописуються звичайно, включаючи, не обмежуючись, Ксолар®, Адвар®,



Сінгуляр® і Спірива®.

Сполуки цього винаходу можуть входити в композиції або вводитися пацієнтові в сполученні з іншими засобами, які впливають на ослаблення симптомів запальних станів, таких як енцефаломієліт, астма й інші захворювання, описані в цьому документі. Ці засоби включають нестероїдні протизапальні препарати (НПВП), напр., ацетилсаліцилову кислоту; ібупрофен; напроксен; індометацин; набуметон; толметин; і т.п. Кортикостероїди використовуються для зниження запалення й придушення активності імунної системи. Найбільше, що прописується часто ліками, цього типу є преднізон. Хлорохін (арален) або гідроксіхлорохін (плаквеніл) можуть бути дуже корисними для деяких пацієнтів з волчанкою. Їх найбільше часто прописують при шкірних і суглобних симптомах волчанки. Азатіоприн (імуран) і циклофосфамід (цитоксан) придушують запалення й схильні до придушення імунної системи. Інші агенти, напр., метотрексат і циклоспорин, використовуються для регуляції симптомів волчанки. Антикоагулянти використовуються для запобігання швидкого згортання крові. Їхні асортименти варіює від аспіріну в дуже низьких концентраціях, що запобігає злипанню тромбоцитів, до гепарину/кумадіну. Інші сполуки, використовувані при лікуванні волчанки, включають белімуаб (Бенліста®).

В іншому аспекті цій винахід зв'язаний також з фармацевтичною композицією для інгібування аномального клітинного росту в ссавців, що включає певну кількість сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або її похідного в комбінації з певною кількістю анти-ракового засобу (напр., біотерапевтичного хіміотерапевтичного засобу). У цей час у даній галузі відомо багато хіміотерапевтичних засобів, які можуть використовуватися в комбінації із сполукою цього винаходу. Також можуть використовуватися інші ракові терапії в комбінації із сполукою цього винаходу, які включають, не обмежуючись, хірургію й хірургічне лікування, а також променеву терапію.

У деяких варіантах втілення винаходу хіміотерапевтичні засоби вибрані із групи, що складається з митотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, анти-метаболітів, нтеркаліруючих антибіотиків, інгібіторів фактору росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної реакції, анти-гормонів, інгібіторів ангіогенезу й анти-андрогенів. Необмежуваними прикладами є хіміотерапевтичні засоби, цитотоксичні агенти, непептидні маленькі молекули, такі як Глівек (імаїніб мезилат), Велкад (бортезоміб), Казодекс (бікалутамід), Іресса (гефітініб) і Адриаміцин, а також носії хіміотерапевтичних агентів. Необмежуючі приклади хіміотерапевтичних засобів включають алкілюючі агенти, такі як тіотепа й циклофосфамід (Цитоксан™); алкілсульфонати, такі як бусульфат, імпросульфат і піпосульфат; азирідини таких як бензодоба, карбоквон, метуредоба й уредоба; етилениміни й метиламеламіни, у тому числі альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметиллоломеламін; азотисті іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретамін оксиду гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урамустин; нітрозомочевини, такі як кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, ранімустан; антибіотики, такі як аклациномізин, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцин, кактіноміцин, каліхеаміцин, карабіцин, карміноміцин, карзинофілін, Казодекс™, хромоміцин, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, митоміцин, мікофеноловою кислота, ногаламіцин, оливоміцин, пепломіцин, потфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-ФУ), аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; пуринові аналоги, такі як флударабин, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; піримідинові аналоги, такі як анцитабін, азациитидін, 6-азаурідин, кармофур, цитарабин, дидезоксіурідин, доксіфлурідин, еноцитабін, флоксурідин, андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; анти-надниркова залоза, такі як аміноглютетимід, митотан, трилостан; підкріплювачі фолієвої кислоти, такі як фролінова кислота; ацеглатон; альдофосфамід гликозид; амінолевулінова кислота; амсакрин; бестрабуцил, бісантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфомітин; еліптінію ацетат; етоглуцид; нітрат галію; гідроксімочевина; лентинан; лонідамін; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; подофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK.R™; разоксан; сизофіран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; митобронітол; митолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепа; таксани, наприклад, паклітаксел (Таксол™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерсі) і доцетаксел (Таксотер™, Rhone-Poulenc Rorer, Антоній,

Франція); ретиноева кислота; еспераміцин, капецитабін, і фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні кожного з вище перерахованих. Також у якості придатних хіміотерапевтичних засобів поліпшення клітин включені анти-гормональні засоби, які регулюють або інгібують дію гормонів на пухлині, такі як анти-естрогени, включаючи, наприклад, 5 тамоксіфен (Нолвадекс<sup>TM</sup>), ралоксіфен, ароматаза-інгібуючі 4(5)-імідазоли, 4-гідроксітамоксіфен, триоксіфен, кеоксіфен, LY 117018, онапристон і тореміфен (Фарестон); і анти-андрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гозерелін; хлорамбуцил; гемцитабін; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; платинові аналоги, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; платина; етопозид (VP-16); ізофосфамід; митоміцин 3; митоксантрон; 10 вінкрестин; винорелбін; навелбін; новантрон; теніпозид; дауноміцин; аміноптерин; кселода; ібандронат; камптотецин-11 (ЦПТ-11); інгібітор топоізомерази RFS 2000; діфторметилорнітин (ДФМО). При необхідності сполуки або фармацевтичні композиції цього винаходу можуть використовуватися в комбінації зі звичайно протираковими ліками, що прописуються, такими як Герцептин®, Авастин®, Ербитукс®, Ритуксан®, Таксол®, Аримідекс®, Таксотер® і Велкейд®.

15 Інші хіміотерапевтичні засоби включають, не обмежуючись, антиестрогени (наприклад, тамоксіфен, ралоксіфен і мегестрол), агоністи ЛГРГ (наприклад, гозерелін і лейпролід), анти-андрогени (наприклад, флутамід і бікалутамід), фотодинамічну терапію (наприклад, вертопорфин (BPD-MA), фталоціанін, фотосенсибілізатор Рс4 і деметоксі-гіпокселін (2BA-2-DMHA)), азотисті іприти (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід, трофосфамід, хлорамбуцил, 20 естрамустин і мелфалан), нітрозомочевини (наприклад, кармустин (BCNU) і ломустин (CCNU)), алкілсульфонати (наприклад, бусульфат і треосульфат), триазени (наприклад, дакарбазин, темозоломід), що містять платину сполуки (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин), алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрестин, вінбластин, віндезин і винорельбіном), таксоїди (наприклад, паклітаксел або еквіваленти паклітаксела, такі як паклітаксел, пов'язаний з наночастками альбуміну (Абраксан), паклітаксел, пов'язаний з докозагексанівою кислотою (Дгк-Паклітаксел, Таксопрексин), поліглутамат-зв'язаний паклітаксел (Пг-Паклітаксел, паклітаксела поліглумекс, КТ-2103, Ксіотакс), пухлино-активовані проліки (ПАП) ANG1005 (Angiopen-2, пов'язаний із трьома молекулами паклітаксела), паклітаксел-ЕС-1 (паклітаксел, пов'язаний з 25 erbB 2- пептидом, щорозпізнає, ЕС-1) і глюкозо-сполучений паклітаксел, наприклад, 2'-паклітаксел метил-2-глюкопіран озил сукцинат; доцетаксел, таксол), епіподофіліни (наприклад, етопозид, етопозид фосфат, теніпозид, топотекан, 9-амінокамптотецин, камптоїринотекан, іринотекан, криснатол, митоміцин С), анти-метаболіти, інгібітори DHFR (наприклад, метотрексат, діхлорметотрексат, триметрексат, едатрексат), інгібітори дегідрогенази IMP (наприклад, мікофенолова кислота, тіазофуридин, рибавірин і EICAR), інгібітори рибонуклеотид-редуктази (наприклад, гідроксимочевина й дефероксамін), аналоги урацила (наприклад, 5-фторурацил (5-ФУ), флоксурідин, доксіфлуридин, ратітрексед, тегафур-урацил, капецитабін), аналоги цитозина (наприклад, цитарабін (Ара С), цитозинарабінозид і флударабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин і тіогуанін), аналоги вітаміну D3 (наприклад, EB 1089, CB 40 1093 і КН 1060), інгібітори ізопреніляції (наприклад, ловастатин), дофамінергічні нейротоксини (наприклад, іон 1-метил-4-фенілпіримідинію), інгібітори клітинного циклу (наприклад, стауроспорин), актиноміцин (наприклад, актиноміцин D, дактиноміцин), блеоміцин (наприклад, блеоміцин А2, блеоміцин В2, пепломіцин), антрацикліни (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, пегільований ліпосомальний доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, пірарубіцин, зорубіцин, митоксантрон), інгібітори МЛУ (наприклад, верапаміл), інгібітори Ca<sup>2+</sup> Атф-Ази (наприклад, тапсігаргін), іматиніб, талідомід, леналідомід, інгібітори тірозинкінази (наприклад, аксітиніб (AG013736), босутиніб (SKI-606), цедираніб (Рецентин<sup>TM</sup>, AZD2171), дазатиніб (Сприцел®, BMS-354825), ерлотиніб (Тарцева®), гефітиніб (Иресса®), іматиніб (Гливек®, CGP57148B, STI-571), лапатиніб (Тикерб®, Тиверб®), лестауртиніб (CEP-701), нератиніб (HKI-272), нілотиніб (Тасигна®), семаксаніб (семаксиніб, SU5416), сунітиніб (Сутент®, SU11248), 50 тоцераніб (Паладіа®), вандетаніб (Зактима®, ZD6474), ваталаніб (РТК787, РТК/ZK), трастузумаб (Герцептин®), бевацизумаб (Авастин®), ритуксімаб (Ритуксан®), цетуксімаб (Ербитукс®), панитумумаб (Вектибикс®), ранібізумаб (Люцентис®), нилотиніб (Тазигна®), сорафеніб (Нексавар®), еверолімус (Афінитор®), алемтузумаб (Кемпас®), гемтузумаба озогаміцин (Мілотарг®), темсіролімус (Торисел®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довітиніба лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (Товок<sup>TM</sup>), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (Варгатеф®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тивозаніб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 і/або XL228), інгібітори протеасоми (наприклад, бортезоміб (Велкейд)), інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, темсіролімус (CCI-779), еверолімус (RAD-001), ридафоролімус, AP23573 60 (Ариад), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis),

ПФ-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) і OSI-027 (OSI)), облімерсен, гемцитабин, карміноміцин, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамід, дакарбазин, прокарбізин, преднізолон, дексаметазон, кампатецин, плікаміцин, аспарагіназа, аміноптерин, метоптерин, порфіроміцин, мелфалан, лейрозидин, лейрозин, хлорамбуцил, трабектедин, прокарбазин, дискодермолід, карміноміцин, аміноптерин і гексаметилмеламін.

Типові біотерапевтичні засоби включають, не обмежуючись, інтерферони, цитокіни (напр., фактор некрозу пухлини, інтерферон  $\alpha$ , інтерферон  $\gamma$ ), вакцини, гекатопоеитичні фактори росту, моноклональну серотерапію, імуностимулюючі й/або імуномодулюючі агенти (напр., IL-1, 2, 4, 6 або 12), фактори росту імуніцитів (напр., GM-CSF) і антитіла (напр., Герцептин (трастузумаб), T-DM1, Авастин (бевацизумаб), Ербитукс (цетуксимаб), Вектибікс (панітумумаб), Ритуксан (ритуксимаб), Бексар (тозитумомаб)).

Даний винахід додатково стосується способу застосування сполук або фармацевтичних композицій у комбінації із променевою терапією для інгібування аномального клітинного росту або лікування гіперпроліферативних порушень у ссавців. Процедури застосування променевої терапії відомі в даній галузі, і ці процедури можуть використовуватися в комплексній терапії, описаній в цьому документі. Введення сполуки цього винаходу в цій комплексній терапії може бути визначене так, як описано в цьому документі.

Променева терапія може застосовуватися одним з декількох способів, або комбінацією способів, включаючи, без обмеження, терапію зовнішніми променями, внутрішню променеву терапію, випромінювання джерел, що імплантуються, стереотактичну радіохірургію, системну променеву терапію, радіотерапію й постійну або тимчасову інтерстиціальну брахітерапію. Термін "брахітерапія", використовуваний у цьому документі, стосується променевої терапії, що застосовується за допомогою просторово обмеженого радіоактивного матеріалу, впровадженого в організм у пухлину або біля її, або в іншу ділянку проліферативного захворювання тканини. Мається на увазі, що цей термін включає, не обмежуючись, вплив радіоактивних ізотопів (напр., At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 і радіоактивних ізотопів Lu). Придатні джерела радіації для використання як засоби, що змінюють клітину, у цьому винаході включають тверді речовини й рідини. У якості не обмежуючого прикладу, джерелом радіації може бути радіонуклід, такий як I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 як тверде джерело, I-125 як тверде джерело, або інші радіонукліди, що випускають протони, бета-частинки, гамма-випромінювання або інші терапевтичні промені. Радіоактивним матеріалом також може бути рідина, отримана з будь-якого розчину радіонукліда(ів), напр., розчину I-125 або I-131, або радіоактивна рідина може бути отримана за допомогою суспензії придатної рідини, що містить невеликі частки твердих радіонуклідів, таких як Au-198, Y-90. Більше того, радіонуклід(и) може бути впроваджений у гель або радіоактивні мікросфери.

Не обмежуючись якою-небудь теорією, вважають, що сполуки цього винаходу можуть впливати на аномальні клітини, більш чутливі до обробки радіацією, з метою знищення й/або інгібування росту таких клітин. Отже, даний винахід додатково стосується способу сенсibilізації аномальних клітин ссавців для лікування радіацією, що включає введення ссавцеві такої кількості сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або її похідного, яка є ефективною для сенсibilізації аномальних клітин для лікування радіацією. Кількість сполуки, солі або сольвату в цьому способі може бути визначене у відповідності із засобами визначення ефективних кількостей таких сполук, описаних у цьому документі.

Сполуки або фармацевтичні композиції цього винаходу можуть використовуватися в комбінації з певною кількістю одного або більше речовин, відібраних з агентів анти-ангіогенезу, інгібіторів сигнальної трансдукції й антипроліферативних агентів.

Агенти анти-ангіогенезу, такі як інгібітори MMP-2 (матрикс-металопротейнази 2), інгібітори MMP-9 (матрикс-металопротейнази 9) і інгібітори COX-11 (циклооксигенази 11) можуть використовуватися в сполученні із сполукою цього винаходу й фармацевтичних композицій, описаними в цьому документі. Приклади придатних інгібіторів COX-II включають Целебрекс<sup>TM</sup> (алекоксиб), валдекоксиб і рофекоксиб. Приклади придатних інгібіторів матрикс-металопротейнази описані в публікаціях WO 96/33172 (опублікованій 24 жовтня 1996 року), WO 96/27583 (опублікованій 7 березня 1996 року), заявці на Європейський патент № 97304971.1 (поданій 8 липня 1997 року), заявці на Європейський патент № 99308617.2 (поданій 29 жовтня 1999 року), WO 98/07697 (опублікованій 26 лютого 1998 року), WO 98/03516 (опублікованій 29 січня 1998 року), WO 98/34918 (опублікованій 13 серпня 1998 року), WO 98/34915 (опублікованій 13 серпня 1998 року), WO 98/33768 (опублікованій 6 серпня 1998 року), WO 98/30566 (опублікованій 16 липня 1998 року), заявці на Європейський патент № 606046 (опублікованій 13 липня 1994 року), публікації Європейського патенту 931788 (опублікованій 28 липня 1999 року),

WO 90/05719 (опублікованій 31 травня 1990 року), WO 99/52910 (опублікованій 21 жовтня 1999 року), WO 99/52889 (опублікованій 21 жовтня 1999 року), WO 99/29667 (опублікованій 17 червня 1999 року), заявці на Міжнародний патент PCT № PCT/IB98/01113 (поданий 21 липня 1998 року), заявці на Європейський патент № 99302232.1 (поданий 25 березня 1999 року), заявці на патент Великобританії № 9912961.1 (поданий 3 червня 1999 року), попередній заявці на патент США № 60/148464 (поданий 12 серпня 1999 року), патенті США 5863949 (виданому 26 січня 1999 року), патенті США 5861510 (виданому 19 січня 1999 року) і публікації Європейського патенту 780386 (опублікованій 25 червня 1997 року), усе з яких включені в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі. Кращими інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є інгібітори, які слабо інгібують або не інгібують MMP-1. Більш кращими є ті, які селективно інгібують MMP-2 і/або AMP-9 у порівнянні з іншими матрикс-металопротеїназами (т.е. MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13). Конкретними прикладами інгібіторів MMP, використовуваних у цьому винаході, є AG-3340, RO 32-3555 і RS 13-0830.

Даний винахід також стосується способу й фармацевтичної композиції для лікування серцево-судинних захворювань у ссавців, що включає певну кількість сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або її похідного, або її похідним, міченим ізотопом, і певної кількості одного або більше терапевтичних агентів, використовуваних для лікування серцево-судинних захворювань.

Прикладами для застосування при лікуванні серцево-судинних захворювань є анти-тромбозні агенти, напр., простациклін і саліцилати, тромболітичні агенти, напр., стрептокіназа, урокіназа, активатор плазміногена тканини (TPA) і анізоільований активатор комплексу стрептокінази й плазміногена (APSAC), анти-тромбоцитні агенти, напр., ацетилсаліцилова кислота (ASA) і клопідогрель, судинорозширювальні засоби, напр., нітрати, ліки, що блокують кальцієвий канал, анти-проліферативні агенти, напр., колхіцин і алкілюючі агенти, інтеркаліруючі агенти, фактори модуляції росту, такі як інтерлейкіни, трансформаційний фактор-бета росту й родинні тромбоцитні похідні фактори росту, моноклональні антитіла, спрямовані проти факторів росту, протизапальні засоби, як стероїдні, так і нестероїдні, і інші засоби, які можуть модулювати тонус судин, функцію, артерioskлероз і реакцію загоснення на ушкодження судини або органу після втручання. Також у комбінації можуть бути включені антибіотики або покриття, включені в це винахід. Крім того, покриття можуть використовуватися для фокусної терапевтичної доставки на стінці судини. Шляхом впровадження активного агента в полімер, що розбухає, активний агент може вивільнятися при розбуханні цього полімеру.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть включатися в композиції або вводитися пацієнтові в сполученні з рідкими або твердими тканинними бар'єрами, також відомими як мастила. Приклади тканинних бар'єрів включають, не обмежуючись, полісахариди, поліглікани, сепрафільм, інтерсид і гіалуронову кислоту.

Медикаменти, які можуть вводитися в сполученні із сполуками, описаними в цьому документі, включають будь-які придатні ліки, що доставляються ефективно при інгаляції, наприклад, анальгетики, напр., кодеїн, дигідроморфін, ерготамін, фентаніл або морфін; ангінозні препарати, наприклад, ділтіазем, противоалергічні, наприклад, кромоглікат, кетотіфен або недокроміл; антибактеріальні засоби, наприклад, цефалоспорини, пеніциліни, стрептоміцин, сульфаніламід, тетрациклін або пентамідин; антигістамінні препарати, наприклад, метопірилен; протизапальні засоби, наприклад, беклометазон, флунізолід, будесонід, типредан, триамцинолона ацетонід або флутиказон; противокашлеві засоби, наприклад, носкапін; бронходилатори, наприклад, ефедрин, адреналін, фенотерол, формотерол, ізопреналін, метапротеренол, фенілефрин, фенілпропаноламін, пірбутерол, репротерол, римітерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталин, ізетарин, толбутерол, орципреналін або (-)-4-аміно-3,5-діхлор- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-піридиніл)етоксі]гексил]-аміно]метил]бензолметанол; сечогінні засоби, наприклад, амілорид; антихолінергічні засоби, наприклад, іпратропій, атропін або оксітропій; гормони, наприклад, кортизон, гідрокортизон або преднізолон; ксантини, наприклад, еуфілін, холіну теофілінат, лізину теофілінат або теофілін; і терапевтичні білки й пептиди, наприклад, інсулін або глюкагон. Фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що там, де доречно, ці медикаменти можуть використовуватися у формі солей (напр., у вигляді солей лужних металів або аміно, або у вигляді кислотно-адитивних солей) або естерів (напр., естерів нижчих алкілів), або у вигляді сольватів (напр., гідратів) для оптимізації активності й/або стабільності медикаменту.

Інші типові терапевтичні засоби, придатні для комплексної терапії, включають, не обмежуючись, агенти, описані вище, променеву терапію, гормональні антагоністи, гормони і їхні релізінг-фактори, тироїди й анти tiroїдні ліки, естрогени й прогестини, андрогени, адренокортикотропні гормони; адренокортикоїдні стероїди і їхні синтетичні аналоги; інгібітори

синтезу й дії адренокортикоїдних гормонів, інсулін, оральні гіпоглікемічні агенти, і фармакологію ендокринної підшлункової залози, агенти, що діють на кальціфікацію й ремоделювання кістки: кальцій, фосфат, паратироїдний гормон, вітамін D, кальцітонін, вітаміни, такі як водорозчинні вітаміни, комплекс вітамінів B, аскорбінова кислота, жиророзчинні вітаміни, вітаміни A, K і E, фактори росту, цитокіни, хемокіни, агоністи й антагоністи мускаринових рецепторів; агенти антихолінергастери; агенти, що діють на нервово-м'язові сполуки й/або вегетативні ганглії; катехоламіни, симпатоміметичні ліки й агоністи або антагоністи адренергічних рецепторів; і агоністи й антагоністи рецепторів 5-гідрокситриптаміну (5-ГТ, серотонін).

Терапевтичні агенти також включають засоби проти болю й запалень, такі як гистамін і антагоністи гистаміна, брадикинін і антагоністи брадикиніна, 5-гідрокситриптамін (серотонін), ліпідні речовини, отримані при біотрансформації продуктів селективного гідролізу мембранних фосфоліпідів, ейкозаноїди, простагландини, тромбосани, лейкотриєни, аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, обезболювальні жарознижувачі засоби, агенти, що інгібують синтез простагландинів і тромбосанів, селективні інгібітори індукованої циклооксигенази, селективні інгібітори індукованої циклооксигенази-2, фізіологічно активні речовини, гормони паракрину, соматостатин, гастрин, цитокіни, опосередковані взаємодії, що входять у гуморальну й клітинну імунну реакцію, ліпід-похідні фізіологічно активні речовини, ейкозаноїди,  $\beta$ -адренергічні агоністи, іпратропій, глюкокортикоїди, метилксантини, блокатори натрієвого каналу, агоністи опіоїдних рецепторів, блокатори кальцієвого каналу, стабілізатори мембран і інгібітори лейкотриєну.

Додаткові терапевтичні засоби, розглянуті в цьому документі, включають діуретики, вазопресин, агенти, що діють на втримання води в нирках, ренін, ангіотензин, агенти, придатні для лікування ішемії міокарда, антигіпертонічні засоби, інгібітори ферментів, що перетворюють ангіотензин, антагоністи  $\beta$ -адренергічного рецептора, засоби для лікування гіперхолестеринемії й засоби для лікування дісліпідемії.

Інші розглянуті терапевтичні засоби включають ліки, придатні для регуляції шлункової кислотності, агенти для лікування пептичної виразки, агенти для лікування шлунково-стравохідного рефлюксів, прокінетичні агенти, противорвотні засоби, агенти, використовувані при синдромі подразненої товстої кишки, засоби, використовувані при діареї, засоби, використовувані при запорі, засоби, використовувані при запальній хворобі кишечника, засоби, використовувані при жовчній хворобі, засоби, використовувані при захворюванні підшлункової залози. Терапевтичні засоби, використовувані для лікування протозойних інфекцій, препарати для лікування малярії, амєбіазу, лямбліозу, трихомоніаза, трипаносомозу, і/або лейшманіозу, і/або препарати, використовувані в хіміотерапії гельмінтозів. Інші терапевтичні агенти включають протимікробні препарати, сульфаніламід, триметоприм-сульфаметоксазол, хінолони й агенти проти інфекцій сечовивідних шляхів, пеніциліни, цефалоспорины й інші,  $\beta$ -лактамі антибіотики, агенти, що містять аміноглікозиди, інгібітори синтезу білка, препарати, використовувані в хіміотерапії туберкульозу, комплексу *Mycobacterium avium* і витівки, противогрибкові препарати, протівірусні засоби, включаючи неретровірусні засоби й антиретровірусні препарати.

Приклади терапевтичних антитіл, які можна комбінувати із сполуками цього винаходу, включають, не обмежуючись, анти-рецепторні антитіла тірозин-кінази (цетуксимаб, панітумаб, трастузумаб), анти CD20 антитіла (ритуксимаб, тозитумаб) і інші антитіла, такі як алемтузумаб, бевацизумаб і гемтузумаб.

Більше того, у представлені в цьому документі способах розглядаються терапевтичні агенти, використовувані для імуномодулювання, такі як імуномодулятори, імунопридушувальні агенти, толерогени й імуностимулюючі засоби. Крім того, терапевтичні агенти, що діють на кров і кровотворні органи, гематопотичні засоби, фактори росту, мінерали й вітаміни, антикоагулянти, тромболіти й антитромбоцитарні ліки.

Додаткові терапевтичні засоби, які можуть комбінуватися із сполуками цього винаходу, можна знайти в публікації Goodman і Gilman "Фармакологічні основи терапевтичних засобів", десяте видання, за редакцією Hardman, Limbird і Gilman або в публікації Настільний довідник лікаря, які включені в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть використовуватися в комбінації з агентами, описаними в цьому документі, або з іншими придатними агентами, залежно від стану, що підлягає лікуванню. Тому в деяких варіантах втілення цього винаходу сполуки вводяться разом з іншими агентами, як описано вище. При використанні в комбінаторній терапії, сполуки, описані в цьому документі, можуть вводитися із другим агентом одночасно або роздільно. Комбіноване введення може включати одночасне введення двох агентів в одній лікарській формі, одночасне введення в окремих лікарських формах або роздільне введення. Тобто сполука, описана в цьому документі й кожний з агентів, описаних вище, можуть бути змішані разом в одній

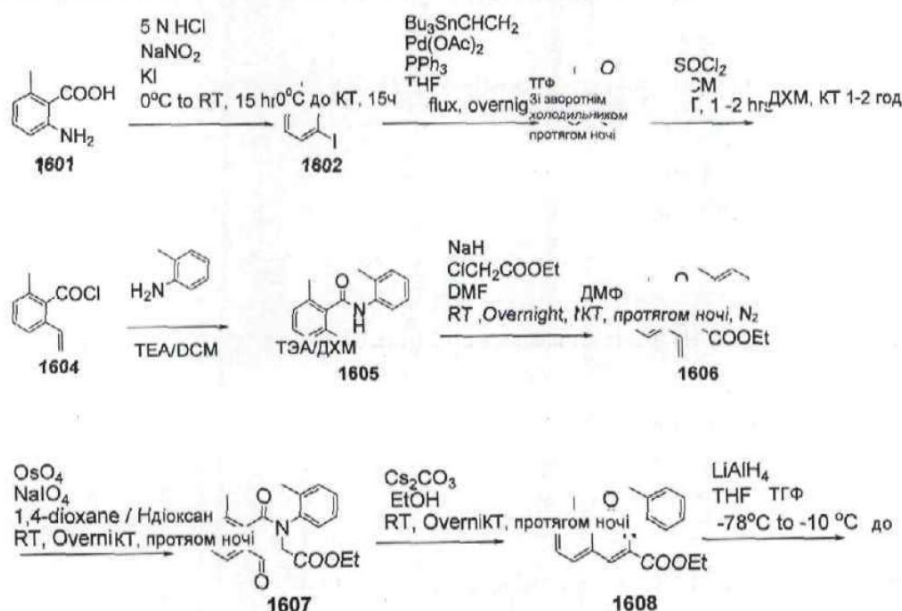
лікарській формі й вводиться одночасно. Альтернативно, сполуки цього винаходу й кожної з агентів, описаних вище, можуть вводитися одночасно, при цьому обое агента присутні у вигляді окремих композицій. В іншому варіанті, сполука цього винаходу може вводиться безпосередньо слідом за введенням кожного з агентів, описаних вище, або навпаки. У протоколі роздільного введення сполуки цього винаходу й один з агентів, описаних вище, може вводиться з інтервалом у кілька хвилин, або в кілька годин, або в кілька днів.

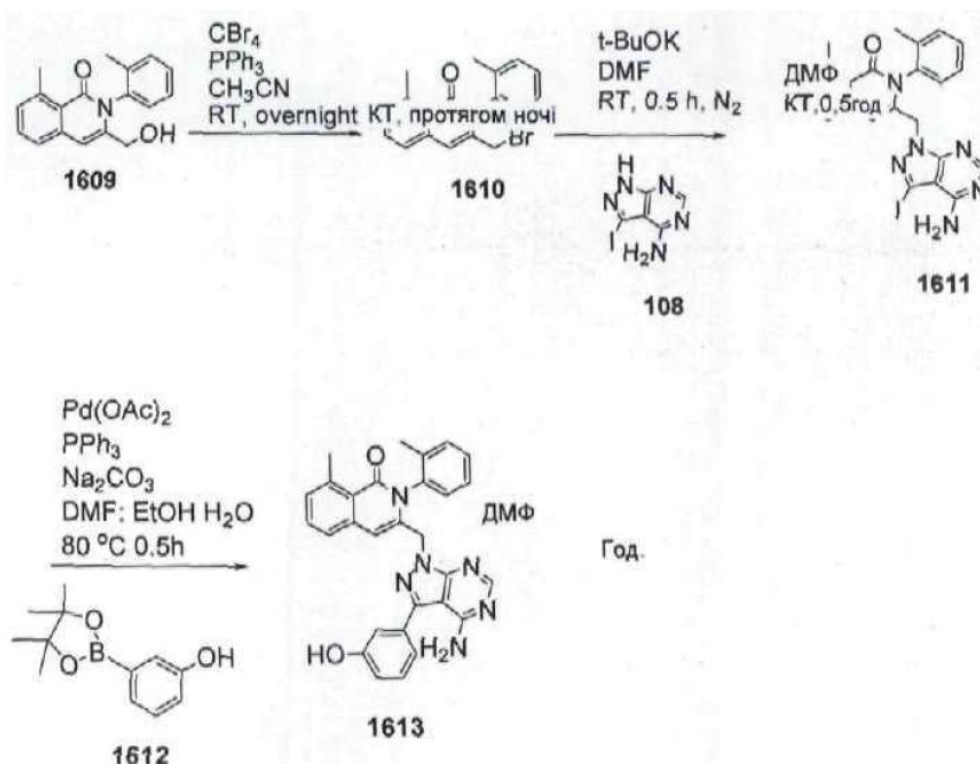
Приклади й препарати, представлені нижче, додатково ілюструють і є прикладом сполук цього винаходу й способів одержання таких сполук. Варто розуміти, що рамки цього винаходу жодним чином не обмежуються рамками наступних прикладів і препаратів. У наступних прикладах молекули з одним хіральним центром, якщо не зазначено інше, існують у вигляді рацемічної суміші. Молекули із двома або більше хіральных центрів, якщо не зазначено інше, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть бути отримані способами, відомими фахівцям у даній галузі.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Синтез 3-((4-аміно-3-(3-гідроксіфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1613) (спосіб A).

**Схема 14.** Синтез 3-((4-аміно-3-(3-гідроксіфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1613).





Розчин 2-аміно-6-метилбензойної кислоти (1601) (106,5 г, 705 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) остидили до  $0-5^\circ\text{C}$ , повільно додали конц.  $\text{HCl}$  (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хвилин при  $0-5^\circ\text{C}$ . По краплях додали розчин нітриту натрію (58,4 г, 6,85 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (120 мл) при  $0-5^\circ\text{C}$ , і отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім отриманий розчин додали до розчину  $\text{KI}$  (351 г, 2,11 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл), і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин вилили в крижану воду (2000 мл) і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 1000$  мл). Об'єднаний органічний шар промили водяним розчином  $\text{NaOH}$  (15 %,  $3 \times 200$  мл). Водний шар підкислили до  $\text{pH} = 1$  і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 1000$  мл). Об'єднаний органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, 2-йод-6-метилбензойну кислоту (1602) (145 г, вихід 79 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаної суміші 2-йод-6-метилбензойної кислоти (1602) (105 г, 400 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (27 г, 120 ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (63 г, 240 моль) у ТГФ (1000 мл) при кімнатній температурі додали трибутил(вініл)олово (152 г, 480 ммоль). Отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували *in vacuo*. Залишок вилили в крижану воду (1000 мл) і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 1000$  мл). Об'єднаний органічний шар промили водяним розчином  $\text{NaOH}$  (15 %,  $5 \times 200$  мл). Об'єднаний водний шар підкислили до  $\text{pH} = 1$  і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 1000$  мл). Об'єднаний органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт 2-метил-6-вінілбензойну кислоту (1603) (61 г, вихід 95 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

Суміш 2-метил-6-вінілбензойної кислоти (1603) (56 г, 350 ммоль) і тіонилхлориду (208 г, 1750 ммоль) у толуолі (400 мл) перемішували з дефлегматором протягом 2 годин. Суміш концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, 2-метил-6-вінілбензоїлхлорид (1604) (63 г, вихід 95 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.

Суміш о-толуїдину (45 г, 420 ммоль) і триетиламіну (71 г, 70 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. До цієї суміші додали 2-метил-6-вінілбензоїлхлорид (1604) (63 г, 35 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин вилили у воду (300 мл) і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 200$  мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт. Неочищений продукт суспендували в ІРЕ (ізопропіловий ефір) (300 мл), перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин, а потім остидили до  $0-5^\circ\text{C}$ . Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, і одержали заданий продукт 2-метил-N-о-толіл-6-вінілбензамід (1605) (81 г, вихід 80 %) у вигляді твердої жовтої речовини.



До розчину 2-метил-N-о-толіл-6-вінілбензаміду (1605) (80 г, 320 ммоль) у ДМФ (250 мл) при кімнатній температурі повільно додали NaH (60 % у мінеральному маслі, 25,6 г, 640 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші додали етилхлорацетат (78 г, 640 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 ч. Розчин вилили у воду (500 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в MeOH (160 мл), перемішували з дефлегматором протягом 10 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, і одержали заданий продукт, етил 2-(2-метил-N-о-толіл-6-вінілбензамідо)ацетат (1606) (67 г, вихід 62 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаної суміші етил 2-(2-метил-N-о-толіл-6-вінілбензамідо)ацетату (1606) (67 г, 200 ммоль) в 1, 4-діоксані (300 мл) і H<sub>2</sub>O (100 мл) при кімнатній температурі додали тетроксид осмію (20 мг) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші додали періодат натрію (86 г, 400 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш відфільтрували через силікагель (10 г), фільтрат екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином (100 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і додатково висушили залишок in vacuo, одержали заданий продукт етил 2-(2-форміл-6-метил-N-о-толілбензамідо)ацетат (1607) (38 г, вихід 57 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину етил 2-(2-форміл-6-метил-N-о-толілбензамідо)ацетату (1607) (38 г, 112 ммоль) в EtOH (200 мл) і етилацетаті (100 мл) при кімнатній температурі додали карбонат цезію (22 г, 112 ммоль). Отриману суміш дегазували й пропустили через неї аргон три рази, а потім перемішували при 50 °С протягом 5 ч. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а фільтрат концентрували in vacuo. Залишок вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в IPE (120 мл), нагрівали з дефлегматором протягом 10 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo і одержали заданий продукт етил 8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (1608) (28 г, вихід 77 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину гідриду літію-алюмінію (8,28 г, 218 моль) у безводному ТГФ (500 мл) при -78 °С в атмосфері азоту повільно, протягом 10 хвилин, додали етил 8-метил-1-оксо-2-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (1608) (28 г, 87 ммоль). Отриману суміш залишили нагріватися до -30 °С, перемішували протягом 30 хвилин, і дані ТШХ показали завершення реакції. Реакційну суміш остудили до -78 °С і повільно додали воду (50 мл). Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували in vacuo. Неочищений продукт вилили у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (30 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1609) (22 г, вихід 92 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину ДМФ (11,5 г, 158 моль) в ацетонітрилі (200 мл) при 0 °С повільно додали PBr<sub>3</sub> (25,6 г, 95 ммоль), і отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Повільно додали 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1609) (22 г, 78,8 ммоль). Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 30 хвилин. Повільно додали насичений водяний розчин NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в IPE (50 мл) і потім перемішували протягом 10 хвилин. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1610) (21 г, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини.

У безводному ДМФ (150 мл) розчинили 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (108) (10,8 г, 41,4 ммоль) і трет-бутоксид калію (4,4 г, 40 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1610) (13,7 г, 40 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (300 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний



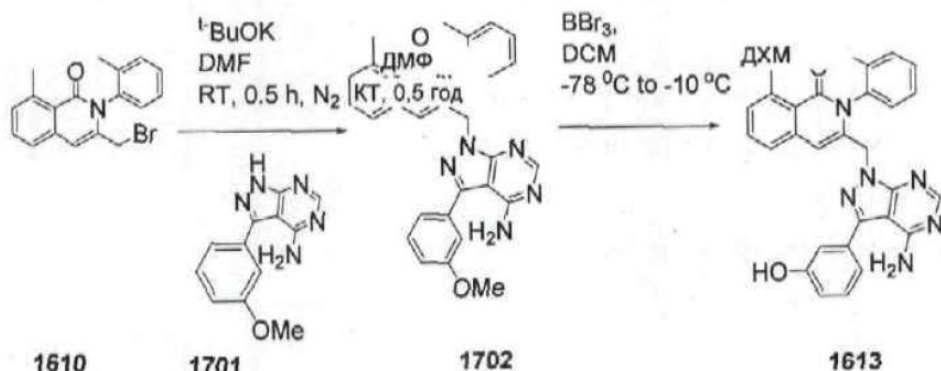
органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували приблизно до 100 мл *in vacuo*, осад зібрали фільтрацією й одержали першу порцію заданого продукту 3-((4-аміно-3-йод-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-іл)метил- 8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-ону (1611) (12 г, вихід 60 %) у вигляді

твердої білої речовини. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) і одержали другу порцію заданого продукту, 3-((4-аміно-3-йод-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-ону (1611) (6 г, вихід 30 %) у вигляді твердої білої речовини.

3-((4-аміно-3-йод-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (1611) (13 г, 24,9 ммоль) і 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-діоксаборолан-2-іл)фенол (1612) (6,6 г, 30 ммоль) розчинили в  $\text{DMF-EtOH-H}_2\text{O}$  (120 мл, 40 мл, 40 мл). Послідовно додали  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1,684 г, 7,5 ммоль),  $\text{PPh}_3$  (3,935 г, 15 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (13,25 г, 125 ммоль). Отриману суміш дегазували й три рази пропустили через неї аргон, а потім перемішували при 100 °C протягом 1 години. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували *in vacuo*. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) і одержали продукт (1613, сполука 13 у таблиці 4) (9 г, вихід 76 %) у вигляді злегка жовтої твердої речовини. Потім отриманий продукт суспендували в  $\text{EtOH}$  (100 мл) і нагрівали з дефлегматором протягом 30 хвилин. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, і зібрали тверду речовину фільтрацією. Потім тверду речовину суспендували в етилацетаті (100 мл) і перемішували протягом ночі. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(3-гідроксіфеніл)-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-іл)метил)- 8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (1613) (8,4 г, вихід 69 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 2: Синтез 3-((4-аміно-3-(3-гідроксіфеніл)-1-Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1613) (спосіб В).

Схема 15. Описано синтез 3-((4-аміно-3-(3-гідроксіфеніл)-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-іл)метил)- 8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1613) за способом В



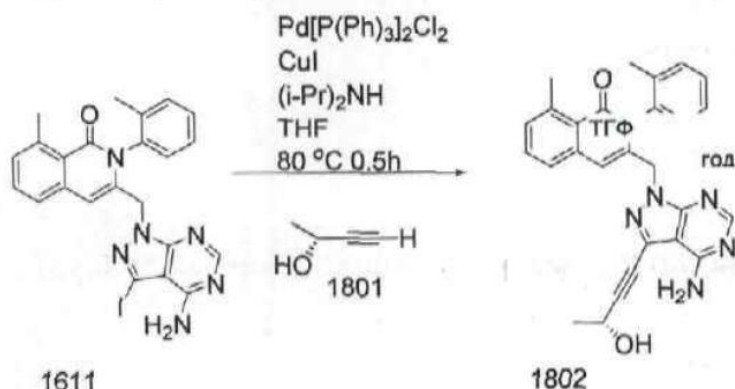
У безводному  $\text{DMF}$  (150 мл) розчинили 3-(3-метоксіфеніл)-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-4-амін (1701) (964 мг, 4 ммоль) і трет-бутоксид калію (0,44 г, 4 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 3-(бромметил)- 8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (1610) (1,37 г, 4,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (30 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(3-метоксіфеніл)-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (1702) (1,4 г, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини.

До розчину 3-((4-аміно-3-(3-метоксіфеніл)-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-ону (1702) (100 мг, 0,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) при -78 °C в атмосфері азоту додали  $\text{BBr}_3$  (1 мл), і перемішували отриману суміш при -78 °C протягом 3 ч. Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(3-гідроксіфеніл)-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (1613) (87 мг, вихід 91 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 3: Синтез (R)-3-((4-аміно-3-(3-гідроксібут-1-ініл)-1-Н-піразоло[3,4-*d*] піримідин-1-

іл)метил)- 8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 1802).

Схема 16. Описано синтез (R)-3-((4- аміно-3-(3-гідроксібут- 1-ініл)-1 Н-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил)8-метил-2-о- толлізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 1802).



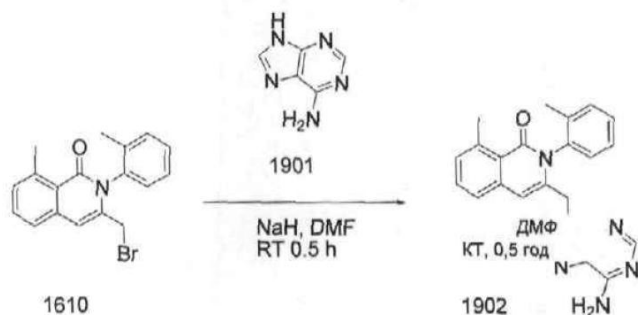
5 3-((4-аміно-3-йод-1Н-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2Н)-он (1611) (522 мг, 1 ммоль) і (R)- бут-3-ин-2-ол (84 мг, 1,2 ммоль) розчинили в безводному ТГФ (40 мл). Суміш дегазували й через неї три рази пропустили азот. Послідовно додали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (12 мг, 0,1 ммоль),  $\text{CuI}$  (47 мг, 0,25 ммоль) і  $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$  (505 мг, 5 ммоль). Отриману суміш дегазували й три рази пропустили через неї аргон, а потім перемішували з

10 дефлегматором протягом 4 ч. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували *in vacuo*. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) і одержали заданий продукт, 3 (R)-3-((4- аміно-3-(3-гідроксібут- 1-ініл)-1 Н-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2Н)-он (1802, сполука 37 у таблиці 4) (324 мг, вихід 70 %) у вигляді

15 злегка жовтої твердої речовини.

Приклад 4: Синтез 3-((6-аміно-9Н- пурин-9-іл)метил)-8-метил-2-о- толлізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 1902).

Схема 17. Описано синтез 3-((6-аміно-9Н- пурин-9-іл)метил)8-метил-2-о- толлізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 1902).



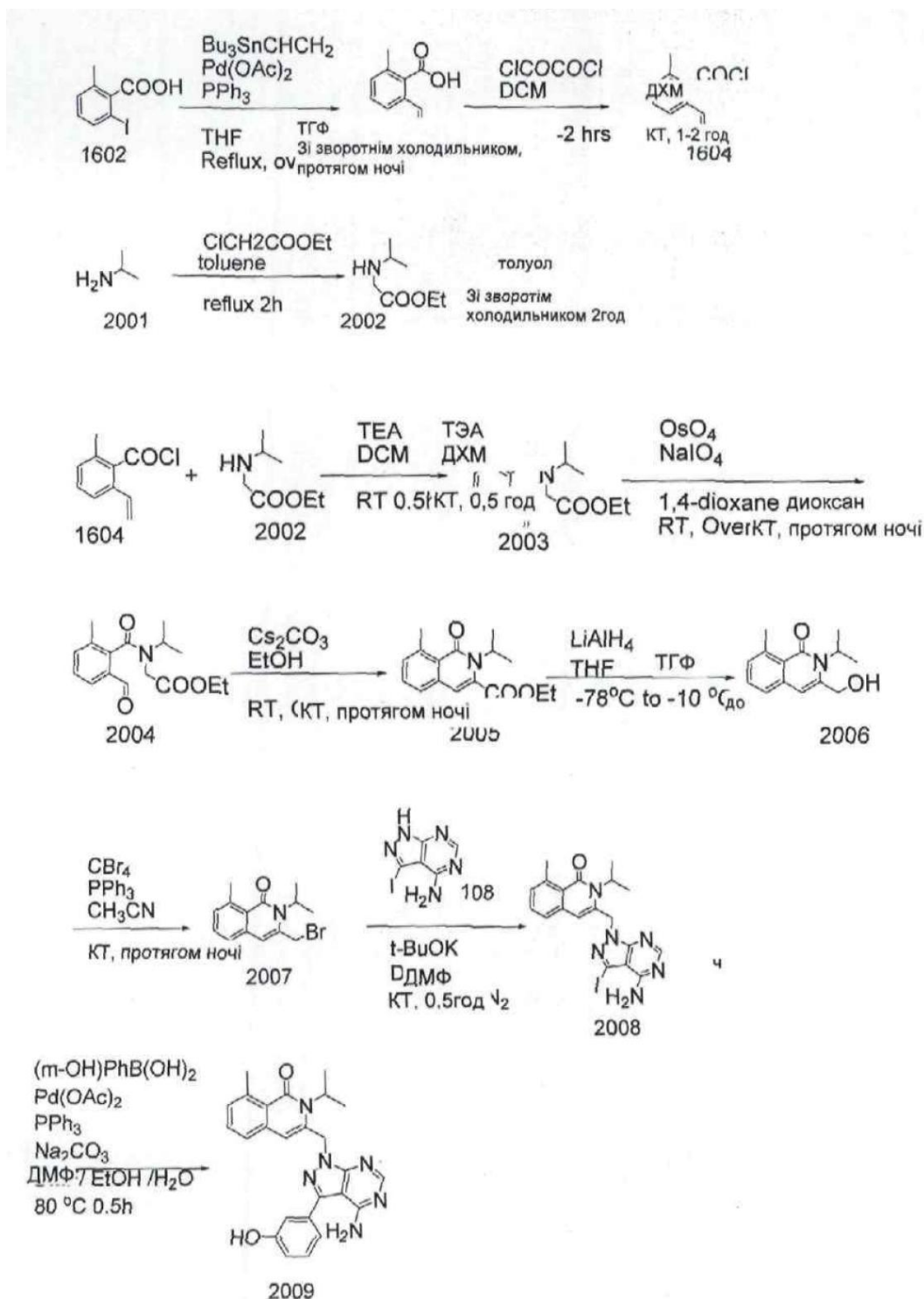
20 9Н- Пурин-6-амін (1901) (540 мг, 4,0 ммоль) розчинили в безводному ДМФ (20 мл). Додали  $\text{NaH}$  (60 % у мінеральному маслі, 160 мг, 4,0 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 3-(бромметил)-8-метил-2-о- толлізохінолін-1(2Н)-он (1610) (1,37 г, 4,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

25 протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (30 мл), а потім екстрагували етилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) і одержали заданий продукт, 3-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-8-метил-2-о- толлізохінолін-1(2Н)-он (1902, сполука 5 у таблиці 4)

30 (1,1 г, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 5: Синтез 3-((4-аміно-3-(3-гідроксіфеніл)-1Н-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 2009).

Схема 18. Описано синтез 3-((4- аміно-3-(3-гідроксіфеніл)-1Н-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил)- 2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 2009).



До перемішаної суміші 2-йод-6-метилбензойної кислоти (1602) (105 г, 400 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (27 г, 120 ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (63 г, 240 ммоль) у ТГФ (1000 мл) при кімнатній температурі додали трибутил(вініл)олово (152 г, 480 ммоль). Отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували in vacuo. Залишок вилили в крижану воду (1000 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 1000 мл). Об'єднаний органічний шар промили водяним розчином  $\text{NaOH}$  (15 %, 5 × 200 мл). Об'єднаний водний шар підкислили до  $\text{pH} = 1$  і екстрагували етилацетатом (3 × 1000 мл). Об'єднаний органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 2-метил-6-вінілбензойну кислоту (1603) (61 г, вихід 95 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

Суміш 2-метил-6-вінілбензойної кислоти (1603) (56 г, 350 ммоль) і тіонилхлориду (208 г,

1750 ммоль) у толуолі (400 мл) перемішували з дефлегматором протягом 2 ч. Суміш концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 2-метил-6-вінілбензоїлхлорид (1604) (63 г, вихід 95 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.

5 Пропан-2-амін (2001) (59 г, 1,0 моль) і етилхлорацетат (122 г, 1,0 моль) розчинили в толуолі (200 мл) і перемішували суміш із дефлегматором протягом 2 ч. Реакційну суміш залишили остигати до кімнатної температури, вилили в крижану воду (500 мл), і екстрагували етилацетатом (3 × 250 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок

10 очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % ЕА/ПЕ) і одержали продукт, етил 2-(ізопропіламіно)ацетат (2002) (70 г, вихід 51 %) у вигляді маслянистої речовини.

Етил 2-(ізопропіламіно)ацетат (2002) (14,5 г, 100 ммоль) і триетиламін (200 г, 200 ммоль) розчинили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) і перемішували суміш протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Додали 2-метил-6-вінілбензоїлхлорид (1604) (18 г, 100 ммоль) і перемішували

15 отриману суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш вилили у воду (300 мл) і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали неочищений продукт. Неочищений продукт суспендували в ІРЕ (ізопропіловий ефір) (300 мл), перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С.

20 Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo і одержали заданий продукт, етил 2-метил-(N-ізопропіл-2-метил-6-вінілбензамідо)ацетат (2003) (14,5 г, вихід 50 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину етил 2-(N-ізопропіл-2-метил-6-вінілбензамідо)ацетату (2003) (14,0 г, 48,0 ммоль) в 1, 4-діоксані (100 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) додали тетроксид осмію (20 мг), і отриману

25 суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші додали натрію періодат (22 г, 100 ммоль), і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 ч. Реакційну суміш відфільтрували через силікагель (10 г), фільтрат екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і додатково висушили

30 залишок in vacuo, одержали заданий продукт, етил 2-(2-форміл-N-ізопропіл-6-метилбензамідо)ацетат (2004) (8,33 г, вихід 57 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину етил 2-(2-форміл-N-ізопропіл-6-метилбензамідо)ацетату (2004) (8,3 г, 28,0 ммоль) в EtOH (100 мл) і етилацетат (50 мл) при кімнатній температурі додали карбонат цезію (5,9 г, 30 ммоль). Отриману суміш дегазували й пропустили через неї аргон три

35 рази, а потім перемішували при 50 °С протягом 5 ч. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а фільтрат концентрували in vacuo. Залишок вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в ІРЕ

40 (120 мл), перемішували з дефлегматором протягом 10 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo і одержали заданий продукт, етил 2-ізопропіл-8-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (2005) (5,35 г, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину гідриду літію-алюмінію (2,88 г, 76 моль) у безводному ТГФ (200

45 мл) при -78 °С в атмосфері азоту повільно, протягом 10 хвилин, додали етил 2-ізопропіл-8-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (2005) (5,2 г, 19 ммоль). Отриману суміш залишили нагріватися до -30 °С, перемішували протягом 30 хвилин, і дані ТШХ показали завершення реакції. Реакційну суміш остудили до -78 °С і повільно додали воду (50 мл). Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г),

50 концентрували фільтрат in vacuo. Неочищений продукт вилили у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (30 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 3-(гідроксиметил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (2006) (3,51 г, вихід 80 %) у вигляді

55 твердої білої речовини.

До розчину 3-(гідроксиметил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-ону (2006) (1,61 г, 7,0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , додали  $\text{PPh}_3$  (3,67 г, 14,0 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш остудили до 0 °С, і частинами додали  $\text{CBr}_4$  (4,64 г, 14,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі від 0 °С до кімнатної температури

60

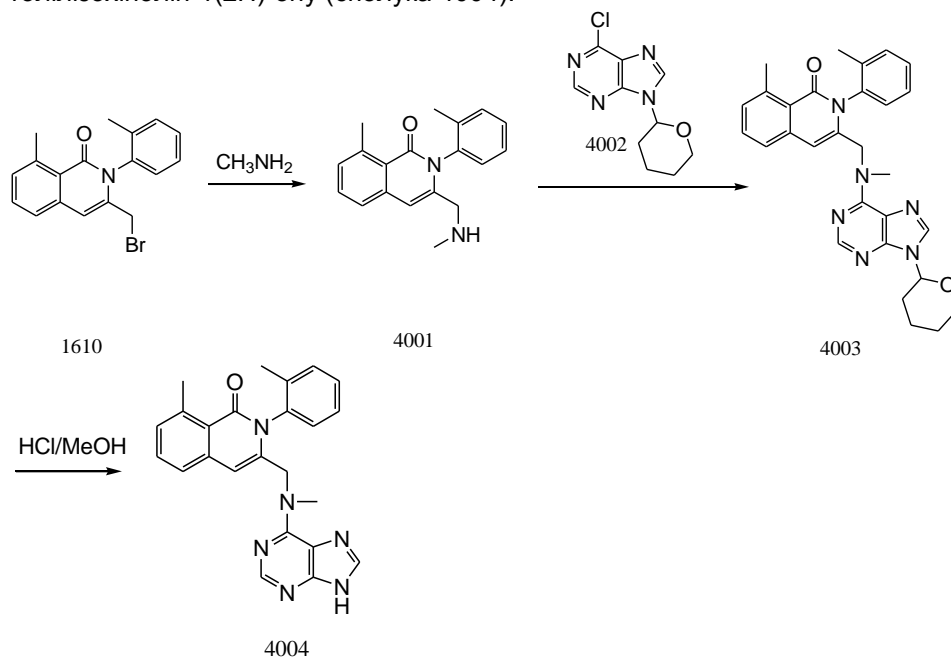
протягом 30 хвилин, а потім концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (30-50 % ЕА/ПЕ) і одержали заданий продукт, 3-(бромметил)- 2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (2007) (1,65 г, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини.

У безводному ДМФ (20 мл) розчинили 3-йод-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-4-амін (108) (1,3 г, 5 ммоль) і трет-бутоксид калію (0,55 г, 5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім додали 3-(бромметил)-2-ізопропіл-8- метилізохінолін-1(2H)-он (2007) (1,47 г, 5 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (30 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил-2-ізопропіл- 8-метилізохінолін-1(2H)-он (2008) (1,66 г, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаної суміші 3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил-2-ізопропіл-8- метилізохінолін-1(2H)-ону (2008) (95 мг, 0,2 ммоль) і 3-(4,4,5,5- тетраметил-1,3, 2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (66 мг, 0,3 ммоль) у ДМФ-EtOH-H<sub>2</sub>O (3:1:1, 20 мл), послідовно додали Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 мг, 0,075 ммоль), PPh<sub>3</sub> (39,3 мг, 0,15 ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 мг, 1,25 ммоль). Отриману суміш дегазували й пропустили через неї аргон три рази, а потім перемішували при 100 °C протягом 1 ч. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г) і концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(3-гідроксифеніл)-1 H-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил-2-ізопропіл- 8-метилізохінолін-1(2H)-он (2009, сполука 62 у таблиці 4) (53 мг, вихід 61 %) у вигляді злегка жовтої твердої речовини.

Приклад 6: Синтез 8-метил-3-((метил(9H-пурин-6-іл)аміно)метил)- 2-о-толілізохінолін-1(2H)-ону.

Схема 19. Описано синтез 8- метил-3-((метил(9H- пурин-6-іл)аміно)метил)-2-о-толілізохінолін-1(2H)-ону (сполука 4004).



3-(бромметил)- 8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2H)-он (342 мг, 1,0 ммоль) 1610 розчинили в розчині метиламіну (100 мл) і перемішували протягом 2 ч. Суміш вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 8- метил-3-((метиламіно)метил)- 2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (4001) (250 мг, вихід 86 %) у вигляді твердої жовтої речовини. Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.

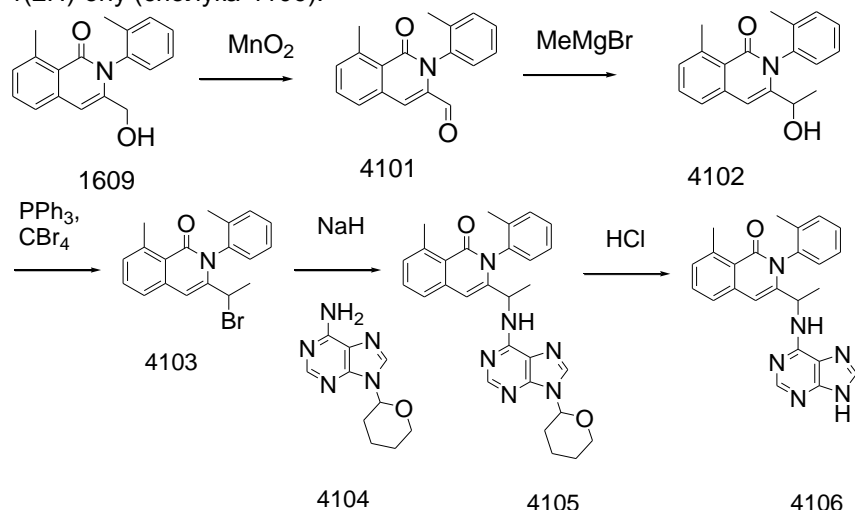
8-метил-3-((метиламіно)метил)- 2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (233 мг, 0,8 ммоль) (4001) і 6-хлор-9-(тетрагідро-2H- піран-2-іл)-9H-пурин (4002) (238 мг, 1,0 ммоль) розчинили в EtOH (50 мл), і перемішували отриману суміш із дефлегматором протягом 2 ч. Суміш залишили остигати до кімнатної температури й концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною флеш-

хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 8- метил-3-((метил(9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-іл)аміно) -метил-2-о-толілізохінолін-1(2Н)-он (4003) (200 мг, вихід 51 %) у вигляді злегка жовтої твердої речовини.

8-метил-3-((метил(9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-іл)аміно)метил)- 2-о-толілізохінолін-1(2Н)-он (4003) (180 мг, 0,36 ммоль) розчинили в MeOH (HCl) (50 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 ч. До реакційної суміші додали водяний розчин NaHCO<sub>3</sub> і довели значення рН до 9. Суміш відфільтрували й концентрували фільтрат in vacuo, одержали заданий продукт, 8-метил-3-((метил(9Н- пурин-6-іл)аміно)метил)-2-о-толілізохінолін-1(2Н)-он (4004, сполука 184 у таблиці 4) (80 мг, вихід 54 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

Приклад 7: Синтез 3-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)- 8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2Н)-ону.

Схема 20. Описано синтез 3-(1-(9Н- пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 4106).



До перемішаного розчину 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2Н)-ону 1609 (2,79 г, 10 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл), додали MnO<sub>2</sub> (5 г), і перемішували отриману суміш із дефлегматором протягом 3 ч. Суміш залишили остигати до кімнатної температури й концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % ЕА/ПЕ) і одержали заданий продукт, 8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін- 3-карбальдегід 4101 (2,5 г, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини.

8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін- 3-карбальдегід 4101 (2,4 г, 8,6 ммоль) розчинили в безводному ТГФ (280 мл) і остудили до -78 °С в атмосфері азоту. Повільно додали метил MgBr (2 М, 5 мл, 10 ммоль), і отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 2 ч. Додали H<sub>2</sub>O (5 мл), а потім розчин вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, і продукт, що залишився, очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % ЕА/ПЕ) і одержали заданий продукт, 3-(1-гідроксиетил)- 8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2Н)-он 4102 (1,8 г, вихід 71 %) у вигляді твердої білої речовини.

До розчину 3-(1-гідроксиетил)-8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2Н)-ону 4102 (1,6 г, 5,5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додали PPh<sub>3</sub> (2,88 г, 11,0 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім до суміші частинами додали CBr<sub>4</sub> (3,64 г, 11,0 ммоль) при 0 °С. Отриману суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, перемішували 30 хвилин і концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (30-50 % ЕА/ПЕ) і одержали заданий продукт, 3-(1-брометил)- 8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2Н)-он 4103 (1,8 г, вихід 91 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину 9-(тетрагідро-2Н- піран-2-іл)-9Н- пурин-6-аміну 4103 (436 мг, 2 ммоль) у безводному ДМФ (10 мл) додали NaH (60 % у мінеральному маслі, 77 мг, 2 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Додали 3-(1-брометил)- 8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2Н)-он 4104 (700 мг, 2 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год., вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 8-метил-3-(1-(9-(тетрагідро-2Н- піран-2-іл)-9Н- пурин-6-іламіно)етил)-2-о-толілізохінолін-1(2Н)-он 4105 (500 мг, вихід 51 %) у вигляді

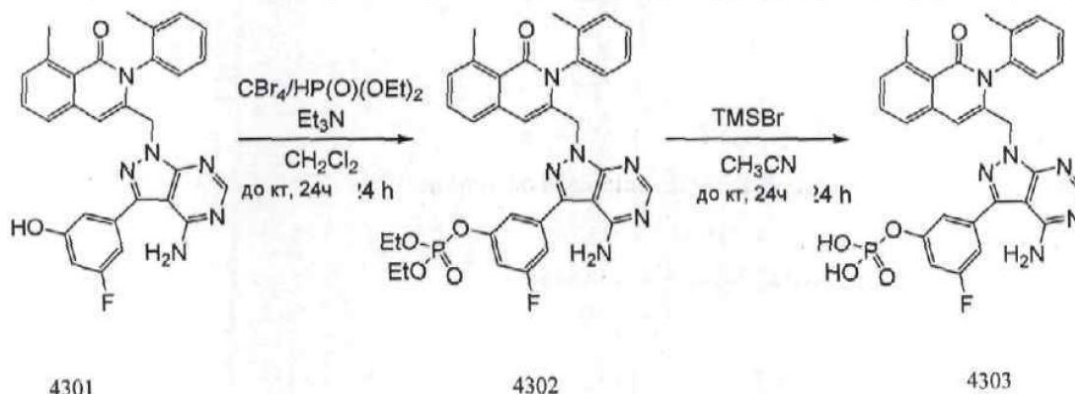


твердої білої речовини.

8-метил-3-(1-(9-(тетрагідро-2Н- піран-2-іл)-9Н- пурин-6-іламіно)етил)-2-о- толілізохінолін-1(2Н)-он 4105 (180 мг, 0,36 ммоль) розчинили в MeOH (HCl) (50 мл) і перемішували протягом 2 ч. До реакційної суміші додали водяний розчин NaHCO<sub>3</sub> і довели значення pH до 9. Потім суміш відфільтрували й концентрували фільтрат in vacuo, одержали заданий продукт, 3-(1-(9 Н-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2Н)-он (4106, сполука 191 у таблиці 4) (80 мг, вихід 54 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

Приклад 8: Синтез 3-(4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о- толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1Н-піразоло[3,4-д] піримідин-3-іл)-5-фторфеніл дигідрофосфату.

Схема 21. Описано синтез 3-(4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о- толіл-1,2-дигідроізохінолін- 3-іл)метил)-1Н-піразоло[3,4-д] піримідин-3-іл)-5-фторфеніл дигідрофосфату (сполука 4303).

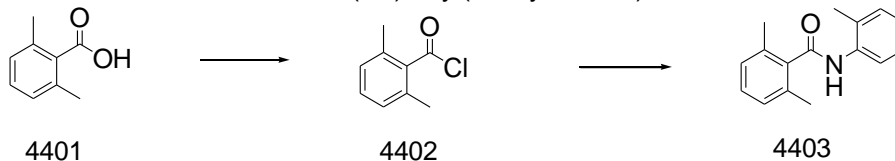


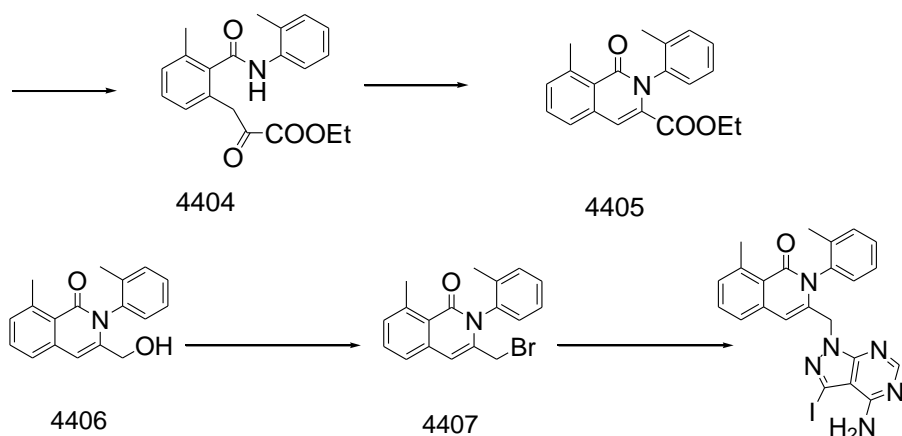
3-((4- аміно-3-(3-фтор- 5-гідроксіфеніл)-1 Н-піразоло[3,4-д] піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2Н)-он 4301 (250 мг, 0,5 ммоль) розчинили в безводному ТГФ (15 мл) у круглодонній колбі в темряві (закритою алюмінієвою фольгою) і остудили до 0 °С в атмосфері аргону. Додали CBr<sub>4</sub> (498 мг, 1,5 ммоль), а потім діетилфосфіт (129 мкл, 1,0 ммоль) і триетиламін (417 мкл, 1,5 ммоль). Отриману суміш перемішували в темряві при температурі від 0 °С до кімнатної температури протягом 16 ч. Потім суміш розділили між етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною хроматографією на силікагелі, елюючи метанолом і діхлорметаном, одержали заданий продукт, 3-(4- аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о- толіл-1,2-дигідроізохінолін- 3-іл)метил)-1 Н-піразоло[3,4-д] піримідин-3-іл)- 5-фторфеніл діетилфосфат 4302 (200 мг, вихід 62 %) у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

3-(4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін- 3-іл)метил)-1 Н-піразоло[3,4-д] піримідин-3-іл)- 5-фторфеніл діетилфосфат 4302 (170 мг, 0,26 ммоль) розчинили в безводному CH<sub>3</sub>CN (5 мл) і остудили до 0 °С в атмосфері аргону. Повільно, через шприц, додали TMSBr (0,34 мл, 2,64 ммоль) і перемішували отриману суміш при температурі від 0 °С до кімнатної температури протягом 16 ч. Дані ЖХ-МС показали наявність невеликої кількості вихідного матеріалу, тому додали додаткова кількість TMSBr (0,1 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 ч. Дані ЖХ-МС показали повне перетворення. Суміш концентрували in vacuo, залишок розчинили в Et<sub>2</sub>O (10 мл) і H<sub>2</sub>O (0,5 мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 3-(4- аміно-1-((8- метил-1-оксо-2-о- толіл-1,2-дигідроізохінолін- 3-іл)метил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл дигідрофосфат 4303 (140 мг, вихід 91 %).

Приклад 9: Синтез 3-((4- аміно-3-йод-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 1611).

Схема 22. Описано синтез 3-((4-аміно-3-йод-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 1611).





1611

Суміш 2,6-діметилбензойної кислоти (сполука 4401) (60 г, 400 ммоль) і оксалілхлориду (101 г, 800 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 ч. Суміш концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, 2, 6-діметилбензоїлхлорид (сполука 4402) (64 г, вихід 95 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.

Суміш о-толуїдину (45 г, 420 ммоль) і триетиламіну (71 г, 700 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До цієї суміші по краплях додали 2, 6-діметилбензоїлхлорид (сполука 4402) (64 г, 400 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш вилили у воду (300 мл), екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 200 мл), висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому ефірі (300 мл), перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, і одержали заданий продукт, 2,6-діметил-N-о-толілбензамід (сполука 4403) (81 г, вихід 80 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину 2,6-діметил-N-о-толілбензаміду (сполука 4403) (23,9 г, 0,1 моль, 1 екв.) і гексаметилфосфораміду (НМПА) (17,9 г, 0,1 моль, 1 екв.) у безводному ТГФ (250 мл) при -78 °С в атмосфері аргону обережно додали н-бутиллітій (100 мл, 2,5 М, 0,25 моль, 2,5 екв.) протягом 1 години, і підтримували температуру реакції нижче -60 °С при додаванні. Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 1 ч., потім швидко додали діетилоксалат (17,6 г, 0,12 моль, 1,2 екв.) (температура реакції збільшилася при додаванні до -20 °С). Суміш перемішували при -50 °С протягом 10 хвилин, а потім погасили водою (100 мл). Неорганічну сіль видалили фільтрацією, а фільтрат екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (100 мл), висушили над  $\text{MgSO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт у вигляді напівтвердої маслянистої речовини. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому ефірі (100 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, етил 3-(3-метил-2-(о-толілкарбамоїл)феніл)-2-оксопропаноат (сполука 4404) (16,1 г, вихід 47,4 %) у вигляді твердої білої речовини.

3-(3-метил-2-(о-толілкарбамоїл)феніл)-2-оксопропаноат (сполука 4404) (11,0 г, 32,4 ммоль, 1 екв.) розчинили в  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (10 М, 100 мл, 10 мл/1 г речовини 4404) і перемішували з дефлегматором протягом 1 ч. Реакційну суміш концентрували *in vacuo*, а залишок суспендували в етилацетаті (10 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo* і одержали заданий продукт, етил 8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (сполука 4405) (7,52 г, вихід 72,5 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину гідриду літію-алюмінію (8,28 г, 218 ммоль) у безводному ТГФ (500 мл) при -78 °С в атмосфері азоту повільно, протягом 10 хвилин, додали етил 8-метил-1-оксо-2-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (сполука 4405) (28 г, 87 ммоль). Отриману суміш залишили нагріватися до -30 °С, перемішували протягом 30 хвилин, і дані тонкошарової хроматографії показали завершення реакції. Потім суміш остудили до -78 °С і повільно додали воду (50 мл). Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), концентрували фільтрат *in vacuo*. Неочищений продукт вилили у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим



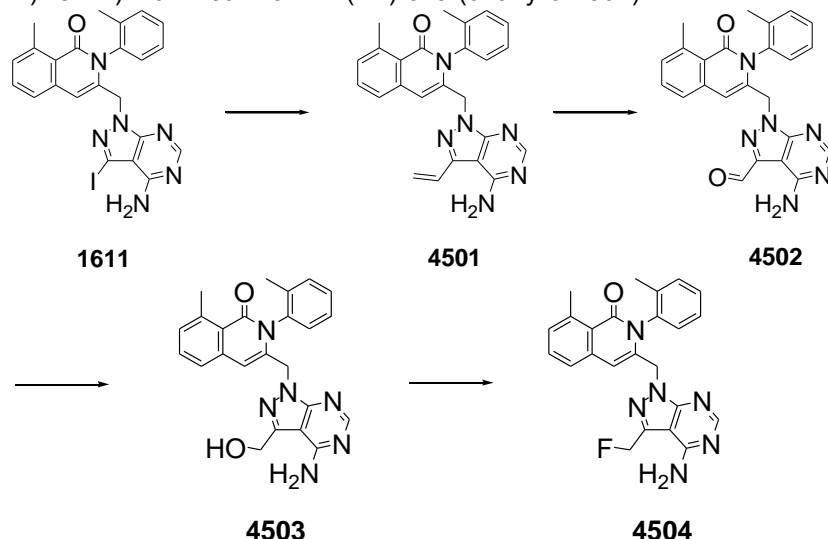
сольовим розчином (50 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (30 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о- толілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4406) (22 г, вихід 92 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину ДМФ (11,5 г, 158 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) при 0 °C повільно додали трибромід фосфору (25,6 г, 95 ммоль), і отриману суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Повільно додали 3-(гідроксиметил)- 8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он (сполука 4406) (22 г, 78,8 ммоль). Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 30 хвилин. Повільно додали насичений водяний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому ефірі (50 мл) і потім перемішували протягом 10 хвилин. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он (сполука 4407) (21 г, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини.

У безводному ДМФ (150 мл) розчинили 3-йод-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-4-амін (10,8 г, 41,4 ммоль) і трет-бутоксид калію (4,4 г, 40 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 3-(бромметил)- 8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он (сполука 4407) (13,7 г, 40 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (300 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували приблизно до 100 мл in vacuo, осад зібрали фільтрацією й одержали першу порцію заданого продукту, 3-((4-аміно-3- йод-1 H-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1611) (12 г, вихід 60 %) у вигляді твердої білої речовини. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) і одержали другу порцію заданого продукту, 3-((4-аміно-3- йод-1 H-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-ону (1611, сполука 6 у таблиці 4) (6 г, вихід 30 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 10: Синтез 3-((4-аміно-3-(фторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)- 8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-она (сполука 4504).

Схема 23. Описано синтез 3-((4-аміно-3-(фторметил)-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил)- толлізохінолін-1(2H)-она (сполука 4504).



До перемішаної суміші 3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил)- 8-метил-2-о- толлізохінолін-1(2H)-она (сполука 1611) (1,50 г, 2,87 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (166 мг, 0,14 ммоль) у безводному ДМФ (15 мл) в атмосфері аргону додали трибутилвінілолово (1,26 мл, 4,31 ммоль), і отриману суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, а потім розділили між водою й етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок розтерли з мінімальною кількістю безводного етилового ефіру й відфільтрували, одержали заданий продукт, 3-((4-аміно -3-вініл-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил)- 8-метил-2-о-

толлізохінолін-1(2H)-он (сполука 4501) (853 мг, вихід 70 %) у вигляді твердої бруднувато-білої речовини.

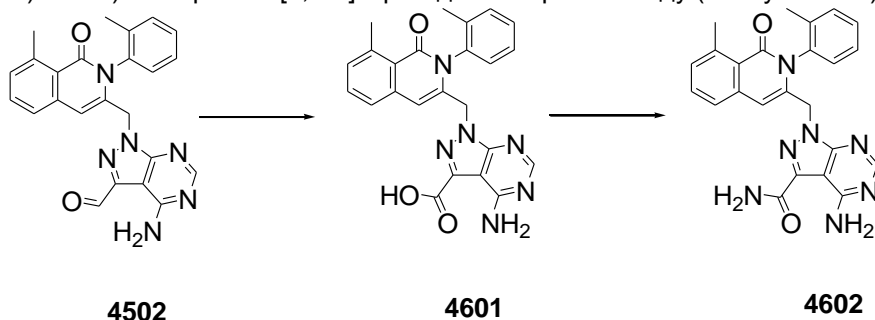
До перемішаного розчину 3-((4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)- 8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-она (сполука 4501) (853 мг, 2,0 ммоль) в 1,4- діоксані-H<sub>2</sub>O (3:1, 30 мл) в атмосфері аргону додали тетроксид осмію (2,5 мас. % у трет-BuOH, 252 мкл, 0,020 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші додали періодат натрію (863 мг, 4,0 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о- толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1 H-піразоло[3,4-d] піримідин-3-карбальдегід у вигляді твердої речовини коричневого кольору (сполука 4502) (716 мг, вихід 84 %).

До перемішаної суміші 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о- толіл-1,2-дигідроізохінолін- 3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-3-карбальдегіду у вигляді твердої речовини коричневого цвіту (сполука 4502) (841 мг, 1,98 ммоль) у безводному MeOH (35 мл) при 0 °C в атмосфері аргону частинами додали NaBH<sub>4</sub> (89 мг, 2,38 ммоль). Суміш перемішували при температурі від 0 °C до кімнатної температури, а потім розділили між водою й етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(гідроксиметил)-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он (сполука 4503) (626 мг, вихід 74 %) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

До перемішаної суспензії 3-((4-аміно-3-(гідроксиметил)-1 H- піразоло[3,4-d] піримідин-1-іл)метил)- 8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-она (сполука 4503) (50 мг, 0,12 ммоль) у безводному ДХМ (2 мл) при 0 °C в атмосфері аргону повільно додали діетиламіносірки трифторид (ДАСТ, 77 мкл, 0,59 ммоль), і отриману суміш перемішували при температурі від 0 °C до кімнатної температури протягом 5 год. Реакцію погасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок очистили препаративною ТШХ (7 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(фторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он (4504, сполука 310 у таблиці 4) (10,3 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 11: Синтез 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбоксамиду (сполука 4602).

Схема 24. Описано синтез 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін- 3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-3-карбоксамиду (сполука 4602).



До перемішаного розчину 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1, 2- дигідроізохінолін -3-іл)метил)-1 H-піразоло[3,4-d] піримідин-3-карбальдегіду (сполука 4502) (400 мг, 0,94 ммоль) у трет-BuOH (1,8 мл) послідовно додали розчин NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3,90 г, 28,27 ммоль) у воді (4,8 мл), метил-2-бутен (1,0 мл) і (по краплях) розчин NaClO<sub>2</sub> (767 мг, 6,78 ммоль) у воді (4,8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин в атмосфері аргону. Біло-жовтий розчин підкислили водяним розчином HCl (2 M, 4 мл) до pH= 2 і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, і розтерли залишок з безводним етиловим ефіром і етилацетатом. Тверду речовину зібрали фільтрацією й одержали заданий продукт, 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1, 2- дигідроізохінолін -3-іл)метил)-1 H-піразоло[3,4-d] піримідин-3-карбонову кислоту (сполука 4601) (200 мг, вихід 47 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

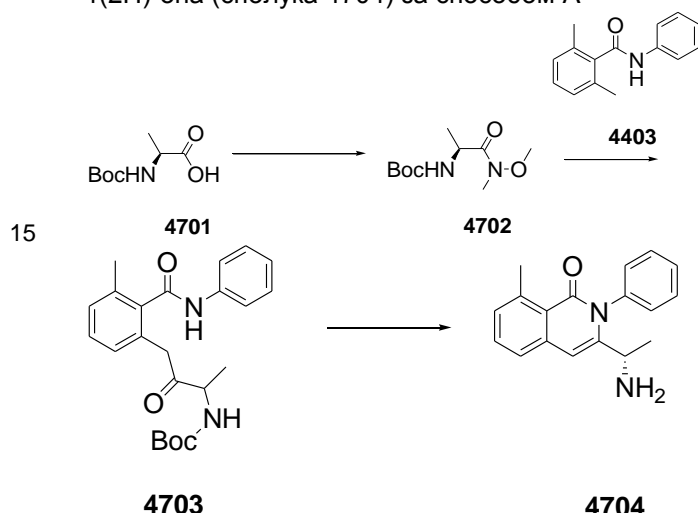
До перемішаного розчину 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1, 2- дигідроізохінолін - 3-іл)метил)-1 H-піразоло[3,4-d] піримідин-3-карбонові кислоти (сполука 4601) (150 мг, 0,34 ммоль) у безводному ДХМ (10 мл) повільно додали оксалілхлорид (2,0 M у ДХМ, 0,22 мл), а потім

каталітичну кількість безводного ДМФ (1 краплю). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім концентрували *in vacuo*. Залишок повторно розчинили в ДХМ (6 мл), і додали надлишкова кількість гідроксида амонію (0,35 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім розділили між етилацетатом і водою.

5 Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 5 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) і одержали заданий продукт, 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-3-карбоксамід (4602, сполука 298 у таблиці 4) (22 мг, вихід 15 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 12: Синтез (S)-3-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2Н)-она (сполука 4704) (спосіб А)

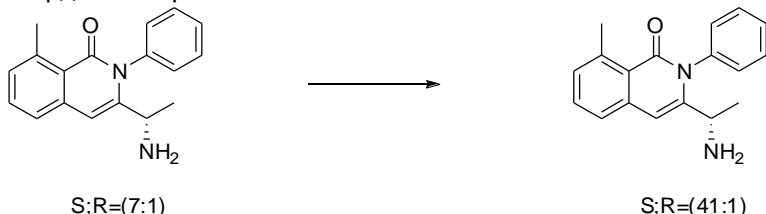
Схема 25. Описано синтез (S)-3-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2Н)-она (сполука 4704) за способом А



До перемішаної суміші (S)-2-(трет-бутоксікарбоніламіно)пропанової кислоти (сполука 4701) (189,1 г, 1 моль, 1 екв.), триетиламіну (404,8 г, 4 моль, 4 екв.) і  $\text{HOBT}$  (135 г, 1,0 моль, 1 екв.) у безводному діхлорметані (1,8 л) при 0 °С частинами, протягом 30 хвилин додали  $\text{EDCI}$  (384,3 г, 2 моль, 2 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додали  $\text{N}$ ,  $\text{O}$ -Диметилгідроксиламіну гідрохлорид (107,3 г, 1,1 моль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год., а потім погасили водою (1 л). Органічний шар промили водою (2  $\times$  1 л) і насиченим сольовим розчином (500 мл), висушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в петролейному ефірі (1 л) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, (S)-1- трет-бутил 1-(метоксі(метил)аміно)- 1-оксопропан-2-ілкарбамат (сполука 4702) (218 г, вихід 93,9 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаної суміші 2,6-діметил-  $\text{N}$ -фенілбензаміду (сполука 4403, що може бути синтезовано так, як описано в прикладі 9) (30 г, 0,13 моль, 1 екв.) і гексаметилфосфораміда ( $\text{HMPA}$ ) (26 г, 0,16 моль, 1,2 екв.) у безводному ТГФ (300 мл) при -78 °С в атмосфері аргону обережно додали (по краплях)  $n$ -бутиллітії (2,5 М, 100 мл, 0,25 моль, 2,5 екв.) протягом 1 години, і підтримували температуру реакції нижче -60 °С при додаванні. Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год. До цієї суміші швидко додали трет-бутил 1-(метоксі(метил)аміно)-1-оксопропан- 2-іл карбамат (сполука 4702) (40 г, 0,173 моль, 1,3 екв.) (температура реакції піднялася при додаванні до -50 °С). Суміш перемішували при -50 °С протягом 10 хвилин, погасили водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (2  $\times$  100 мл). Об'єднаний органічний шар промили водою (500 мл  $\times$  2) і насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт у вигляді напівтвердої маслянистої речовини. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті й перемішували протягом 10 хвилин. Тверду білу речовину видалили фільтрацією. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок перемішували в суміші етилацетата (30 мл) і ізопропілового спирту (200 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, трет-бутил-4-(3- метил-2-(фенілкарбамоїл)феніл)- 3-оксобутан-2-іл карбамат (сполука 4703) (9,23 г, вихід 17,5 %) у вигляді твердої білої речовини.

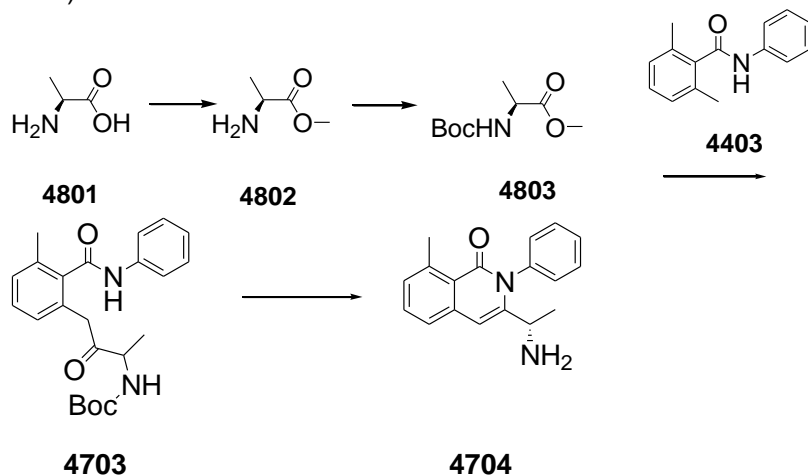
Трет-бутил-4-(3-метил-2-(фенілкарбамоїл)феніл)-3-оксобутан-2-іл карбамат (сполука 4703) (9,23 г, 23 ммоль) розчинили в HCl/MeOH (100 мл) і перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, концентрували *in vacuo*, а потім додали насичений розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, щоб довести pH до 7-8. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (5,8 г, вихід 90 %, ізомери S:R=7:1) у вигляді твердої білої речовини.



Поділ ізомерів для поліпшення енантіомерної чистоти: 3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (де відношення ізомерів S:R=7:1) (5 г, 18 ммоль) розчинили в MeOH (100 мл), додали (D)-винну кислоту (2,7 г, 18 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, тверда речовина випала в осад. Отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 1 години, а потім перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й промили метанолом (10 мл). Потім тверду речовину розчинили в H<sub>2</sub>O (15 мл) і додали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) для доведення pH до 8. Тверду речовину зібрали фільтрацією, промили водою (5 мл), а потім висушили *in vacuo* і одержали енантіомерно збагачений продукт (сполука 4704) (2,7 г, вихід 58 %), де відношення ізомерів S:R > 41:1. Це дає енантіомерну чистоту більш, ніж близько 97,6 % (S)-енантіомера. Відношення двох енантіомерів підтверджене зв'язуванням з (R)-(-)-альфа-метоксифенілоцтовою кислотою й виявленням отриманих діастереомерів по спектроскопії ядерного магнітного резонансу.

Приклад 13: Синтез (S)-3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (спосіб B) (сполука 4704).

Схема 26. Описано синтез (S)-3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 4704) за способом B



Тіонілхлорид (320,8 г, 2,7 моль, 1,2 екв.) по краплях, протягом 50 хвилин, додали до перемішаного безводного MeOH (2 л) при 0 °C, і під час додавання підтримували температуру реакції нижче 25 °C. Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, а потім додали (S)-2-амінопропанову кислоту (сполука 4801) (200 г, 2,24 моль, 1 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год., концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, (S)-метил 2-амінопропаноату гідрохлорид (сполука 4802) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину раніше отриманого (S)-метил 2-амінопропаноату гідрохлориду (сполука 4802) у воді (1, 6 л) при кімнатній температурі послідовно додали NaHCO<sub>3</sub> (566,2 г, 6,741 моль, 3 екв.) і розчин ді-трет-бутилдкарбонату (490,4 г, 2,247 г, 1 екв.) у ТГФ (1,6 л). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Неорганічну сіль видалили фільтрацією, а фільтрат екстрагували етилацетатом (2 × 500 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (500 мл), висушили над безводним MgSO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, (S)-

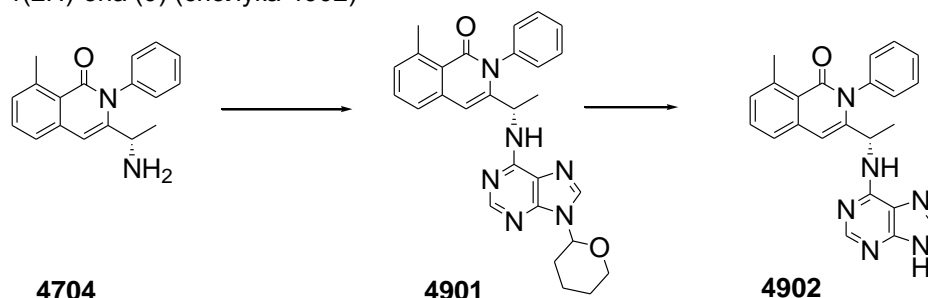
метил 2-(трет-бутоксікарбоніламіно)пропаноат (сполука 4803) (448 г, вихід 98,2 %) у вигляді безбарвних кристалів.

До перемішаного розчину 2,6-діметил-N-фенілбензаміду (сполука 4403, що може бути синтезована так, як описано в прикладі 9) (30 г, 0,13 моль, 1 екв.) і гексаметилфосфораміду (НМРА) (26 г, 0,16 моль, 1,2 екв.) у безводному ТГФ (300 мл) при -78 °С в атмосфері аргону обережно додали н-бутиллітій (100 мл, 2,5 М, 0,25 моль, 2,5 екв.) протягом 1 години, і підтримували температуру реакції нижче -60 °С при додаванні. Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год., потім швидко додали (S)-метил 2-(трет-бутоксікарбоніламіно)-пропаноат (сполука 4803) (35 г, 0,173 моль, 1,3 екв.) (температура реакції збільшилася при додаванні до -50 °С). Суміш перемішували при -50 °С протягом 10 хвилин, погасили водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Органічний шар промили водою (500 мл × 2), висушили над безводним MgSO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали неочищений продукт у вигляді напівтвердої маслянистої речовини. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (500 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину видалили фільтрацією, а фільтрат концентрували in vacuo. Маслянистий залишок перемішували в суміші етилацетату (30 мл) і ізопропілового спирту (200 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт, трет-бутил-4-(3- метил-2-(фенілкарбамоїл)феніл)- 3-оксобутан-2-іл карбамат (сполука 4703) (4,61 г, вихід 9 %) у вигляді твердої білої речовини.

Трет-бутил 4-(3- метил-2-(фенілкарбамоїл)феніл)- 2оксобутан-2-ілкарбамат (сполука 4703) (4,61 г, 0,012 моль) розчинили в HCl/MeOH (50 мл) і перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин. Суміш концентрували in vacuo, а потім додали насичений розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, щоб довести pH до 7-8. Отриману тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 3-(1-аміноетил)- 8-метил-2- фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (2,9 г, вихід 90 %, ізомери S:R=5:1) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 14a: Синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 8-метил-2- фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 4902)

Схема 27a. Описано синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 8-метил-2- фенілізохінолін-1(2H)-она (9) (сполука 4902)

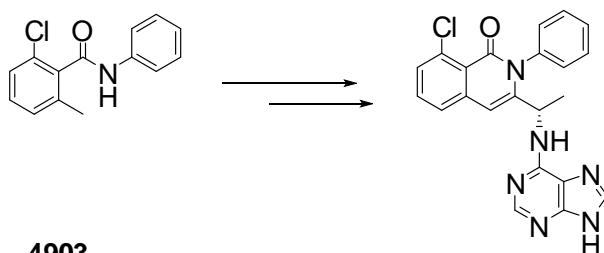


3-(1-аміноетил)-8-метил-2- фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (200 мг, 0,72 ммоль), 6-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин (344 мг, 1,44 ммоль) і діізопропілетиламін (ДІПЕА) (279 мг, 2,16 ммоль) розчинили в н-BuOH (20 мл), і отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo і очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи від 30 % до 50 % гексани/етилацетат), одержали заданий продукт, 8-метил-2- феніл-3-((1S)-1-(9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)ізохінолін-1(2H)-он (сполука 4901) (207 мг, вихід 60 %) у вигляді твердої білої речовини.

8-Метил-2- феніл-3-((1S)-1-(9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)ізохінолін-1(2H)-он (сполука 4901) (200 мг, 0,42 ммоль) розчинили в HCl/EtOH (3 М, 5 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш погасили насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> і довели pH до близько 7-8. Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл × 3), висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, і залишок перекристалізували із суміші етилацетату й гексанів (1:1). Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили in vacuo, одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4902) (150 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 14b: Синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 8-хлор-2- фенілізохінолін-1(2H)-она (9) (сполука 4904)

Схема 27b. Описано синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 8-хлор-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (9) (сполука 4904)



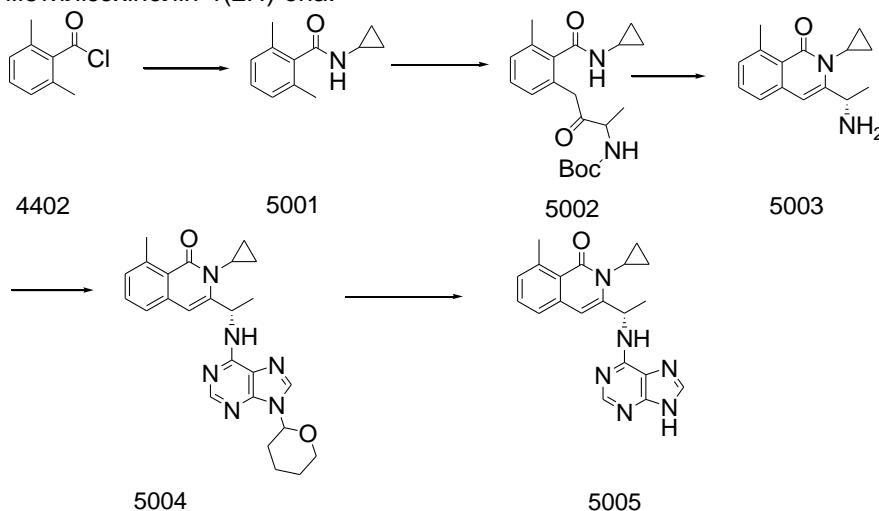
4903

4904

Сполуку формули 4904 (сполука 292 у таблиці 4) синтезували, використовуючи синтетичні перетворення, описані в прикладах 12 і 14а, але використовували 2-хлор-6-метилбензойну кислоту (сполука 4903) замість 2, 6-діметилбензойної кислоти (сполука 4403). Таким же способом синтезували сполука 328 у таблиці 4, використовуючи описані синтетичні перетворення, виходячи з 2-хлор-6-метил м-фторбензойної кислоти.

Приклад 15а: Синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 2-циклопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-она (сполука 5005).

Схема 28а. Описано синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 2-циклопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-она.



5004

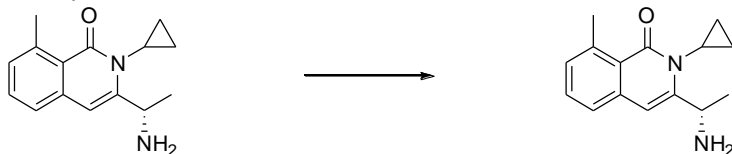
5005

Суміш циклопропанаміну (24 г, 420 ммоль) і триетиламіну (71 г, 700 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. До цієї суміші по краплях додали 2, 6-діметилбензоїлхлорид (сполука 4402) (64 г, 400 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш вилили у воду (300 мл) і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали неочищений продукт. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому ефірі (IPE) (300 мл), перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин, а потім охолодили до 0-5 °C. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, і одержали заданий продукт, N-Циклопропіл-2, 6-діметилбензамід (сполука 5001) (61 г, вихід 80 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину N-Циклопропіл-2, 6-діметилбензамід у (сполука 5001) (25 г, 0,13 моль, 1 екв.) і гексаметилфосфораміду (HMPA) (26 г, 0,16 моль, 1,2 екв.) у безводному ТГФ (300 мл) при -78 °C в атмосфері аргону обережно додали н-бутиллітій (2,5 М, 100 мл, 0,25 моль, 2,5 екв.) протягом 1 години, і підтримували температуру реакції нижче -60 °C при додаванні. Отриману суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год., потім швидко додали трет-бутил 1-(метоксі(метил)аміно)-1-оксоропан- 2-ілкарбамат (40 г, 0,173 моль, 1,3 екв.) (температура реакції збільшилася при додаванні до -50 °C). Суміш перемішували при -50 °C протягом 10 хвилин, погасили водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар промили водою (500 мл × 2) і насиченим сольовим розчином (100 мл), висушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, трет-бутил 4-(2-(циклопропілкарбамоїл)- 3-метилфеніл)- 3-оксобутан-2-ілкарбамат (сполука 5002) (32 г, вихід 70 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

Трет-Бутил 4-(2-(циклопропілкарбамоїл)- 3-метилфеніл)- 3-оксобутан-2-ілкарбамат (сполука 5002) (32 г, 88 ммоль) розчинили в  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (300 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш концентрували in vacuo, потім додали насичений водяний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  для доведення рН до значення близько 7-8. Отриману тверду речовину зібрали

фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 3-(1-аміноетил)- 8-метил-2- фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5003) (17 г, вихід 80 %, S:R=7:1) у вигляді твердої білої речовини.



S;R=(7:1)

S

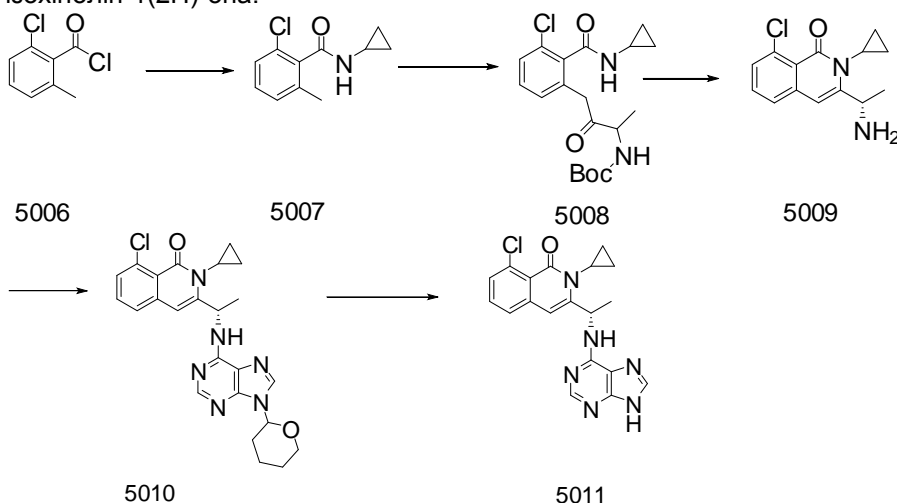
5 До перемішаного розчину 3-(1-аміноетил)- 2-циклопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-она (S:R=7:1) (4,84 г, 20 ммоль) (сполука 5003) в MeOH (96,8 мл) додали (L)-винну кислоту (3,0 г, 20 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 16 год. Осад зібрали фільтрацією й промили метанолом (10 мл). Тверду речовину розчинили в H<sub>2</sub>O (15 мл) і додали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) для доведення pH до значення близько 8. Отриману  
10 тверду речовину зібрали фільтрацією, промили водою (5 мл) і висушили in vacuo, одержали заданий продукт (сполука 5003) (1,94 г, вихід 40 %) у вигляді єдиного енантіомера (S-Конфігурація). Енантіомерну чистоту підтвердили зв'язуванням з (R)-(-)-альфа-метоксифенілоцтовою кислотою й виконанням спектроскопії ядерного магнітного резонансу отриманої діастереомерної суміші.

15 (S)-3-(1-Аміноетил)- 2-циклопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (242 мг, 1 ммоль) (сполука 5003), 6-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин (344 мг, 1,44 ммоль) і діізопропілетиламін (ДІПЕА) (279 мг, 2,16 ммоль) розчинили в n-BuOH (20 мл), і отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo і очистили залишок колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи від 30 % до 50 %  
20 гексани/етилацетат), одержали заданий продукт, 2-циклопропіл-8-метил-3-((1S)-1-(9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)ізохінолін-1(2H)-он (сполука 5004) (288 мг, вихід 65 %) у вигляді твердої білої речовини.

2-Циклопропіл-8-метил-3-((1S)-1-(9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)ізохінолін-1(2H)-он (сполука 5004) (222 мг, 0,5 ммоль) розчинили в HCl/EtOH (3 M, 5 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> до pH=7-8, а потім екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50  
25 мл x 3). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, і залишок перекристалізували із суміші етилацетату й гексанів (1:1). Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили in vacuo, одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 2-циклопропіл-8- метилізохінолін-1(2H)-он (5005, сполука 200 у таблиці 4) (150 мг, вихід 83 %) у  
30 вигляді твердої білої речовини.

Приклад 15b. Синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 2-циклопропіл-8-хлор-ізохінолін-1(2H)-она (сполука 5011).

35 Схема 28b. Описано синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)- 2-циклопропіл-8-хлор-ізохінолін-1(2H)-она:



5010

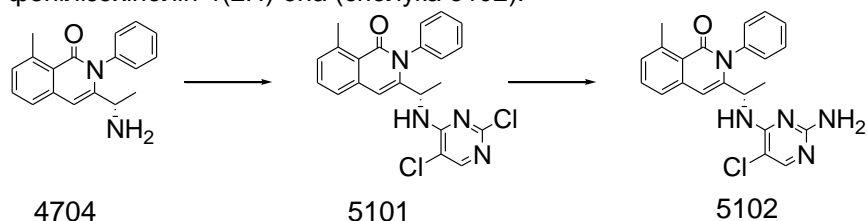
5011

40 Сполуку формули 5011 (сполука 270 у таблиці 4) синтезували, використовуючи синтетичні перетворення, описані в прикладі 15а, але використовували 2-хлор-6-метилбензоїлхлорид

(сполука 5006) замість 2, 6-діметилбензоїлхлорида (сполука 4402).

Приклад 16: Синтез (S)-3-(1-(2-аміно-5-хлорпіримідин 4-іламіно)етил)- 8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5102)

Схема 29. Описано синтез (S)-3-(1-(2-аміно-5-хлорпіримідин 4-іламіно)етил)- 8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5102).

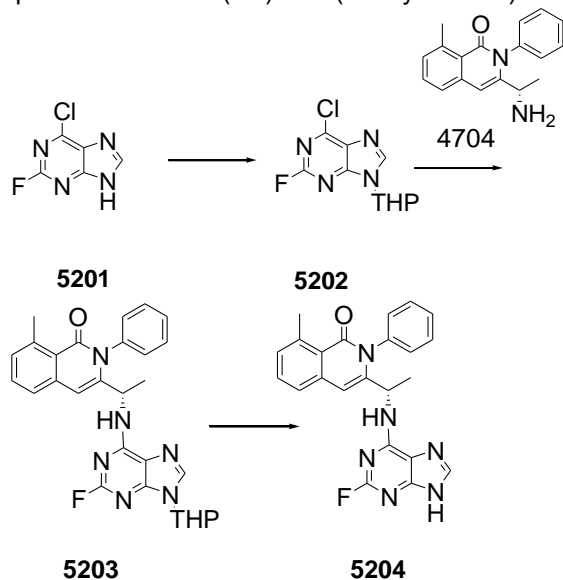


Суміш 3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 4704) (150 мг, 0,54 ммоль), 2,4, 5-трихлорпіримідину (119 мг, 0,65 ммоль) і триетиламіну (137 мг, 1,35 ммоль) у н-BuOH (10 мл) перемішували з дефлегматором протягом 2 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, а потім концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:100) і одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(2, 5-діхлорпіримідин- 4-іламіно)етил)- 8-метил-2- фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5101) (170 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої білої речовини.

Суміш (S)-3-(1-(2, 5-діхлорпіримідин-4-іламіно)етил)- 8-метил-2- фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5101) (85 мг, 0,20 ммоль) в аміачній воді (15 мл) у герметично закритій пробірці перемішували при 150 °C протягом 16 год. Розчин залишили остигати до кімнатної температури, а потім розділили між водою (30 мл) і етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (2 × 2 мл), висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(2-аміно-5-хлорпіримідин 4-іламіно)етил)- 8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (5102, сполука 249 у таблиці 4) (40 мг, вихід 49,6 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 17: Синтез (S)-3-(1-(2-фтор-9H-пурин-6-іламіно)етил)- 8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5204).

Схема 30. Описано синтез (S)-3-(1-(2-фтор-9H-пурин-6-іламіно)етил)- 8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5204).



До перемішаної суміші 6-хлор-2-фтор-9H-Пурину (сполука 5201) (2,07 г, 12,0 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти моногідрату (34 мг, 0,18 ммоль) в етилацетаті (50 мл) в атмосфері аргону додали 3, 4-дигідропіран (3,03 г, 36,0 ммоль), і отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo, і залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 10 % сумішшю гексани/етилацетат), одержали заданий продукт, 6-хлор-2- фтор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин (сполука 5202) (1,82 г, вихід 59 %) у вигляді твердої білої речовини.

3-(1-аміноетил)- 8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (200 мг, 0,72 ммоль), 6-хлор-2-фтор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-Пурин (сполука 5202) (369 мг, 1,44 ммоль) і діізопропілетиламін (ДІПЕА) (279 мг, 2,16 ммоль) розчинили в н-BuOH (20 мл), і отриману суміш перемішували при

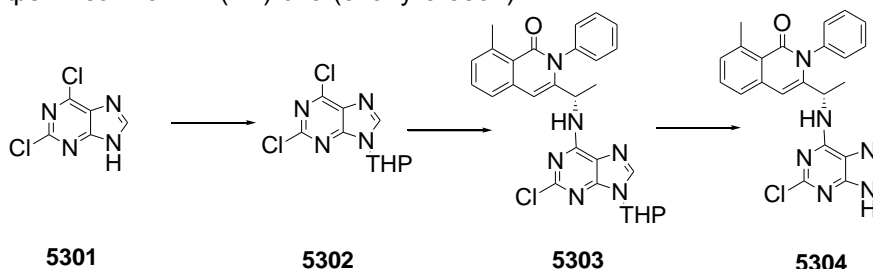


120 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували *in vacuo* і очистили залишок колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 30 %–50 % гексани/етилацетатом), одержали заданий продукт, 3-(1-(2-фтор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5203) (167 мг, вихід 47 %) у вигляді твердої білої речовини.

3-(1-(фтор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5203) (160 мг, 0,32 ммоль) розчинили в HCl/EtOH (3 M, 5 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш нейтралізували насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> до pH=7-8, а потім екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл x 3). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, і залишок перекристалізували з етилацетату й гексанів. Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(1-(2-фтор-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 245 у таблиці 4) (125 мг, вихід 94 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 18: Синтез (S)-3-(1-(2-хлор-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5304).

Схема 31. Описано синтез (S)-3-(1-(2-хлор-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5304).



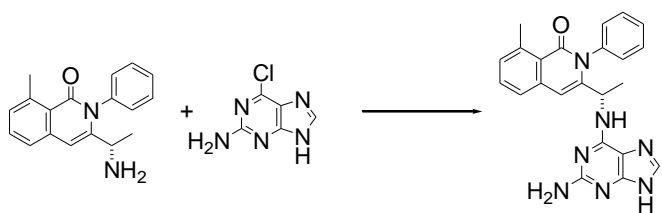
До перемішаної суміші 2,6-діхлор-9H-пурину (сполука 5301) (2,27 г, 12,0 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти моногідрату (34 мг, 0,18 ммоль) в етилацетаті (50 мл) в атмосфері аргону додали 3, 4-дигідропіран (3,03 г, 36,0 ммоль), і отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували *in vacuo*, і залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 10 % сумішшю гексани/етилацетат), одержали заданий продукт, 2,6-діхлор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин (сполука 5302) (2,04 г, вихід 62 %) у вигляді твердої білої речовини.

3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (200 мг, 0,72 ммоль), 2, 6-діхлор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин (сполука 5302) (393 мг, 1,44 ммоль) і діізопропілетиламін (ДІПЕА) (279 мг, 2,16 ммоль) розчинили в n-BuOH (20 мл) у герметично закритій пробірці, і отриману суміш перемішували при 120 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували *in vacuo* і очистили залишок колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 30 % –50 % гексани/етилацетатом), одержали заданий продукт, 3-(1-(2-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5303) (172 мг, вихід 46 %) у вигляді твердої білої речовини.

3-(1-(2-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран -2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5303) (172 мг, 0,33 ммоль) розчинили в HCl/EtOH (3 M, 5 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш нейтралізували насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> до pH=7-8, а потім екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл x 3). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, і залишок перекристалізували з етилацетата й гексанів. Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(1-(2-хлор-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (5304, сполука 244 у таблиці 4) (128 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 19: Синтез (S)-3-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5402).

Схема 32. Описано синтез (S)-3-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-она (сполука 5402).



4704

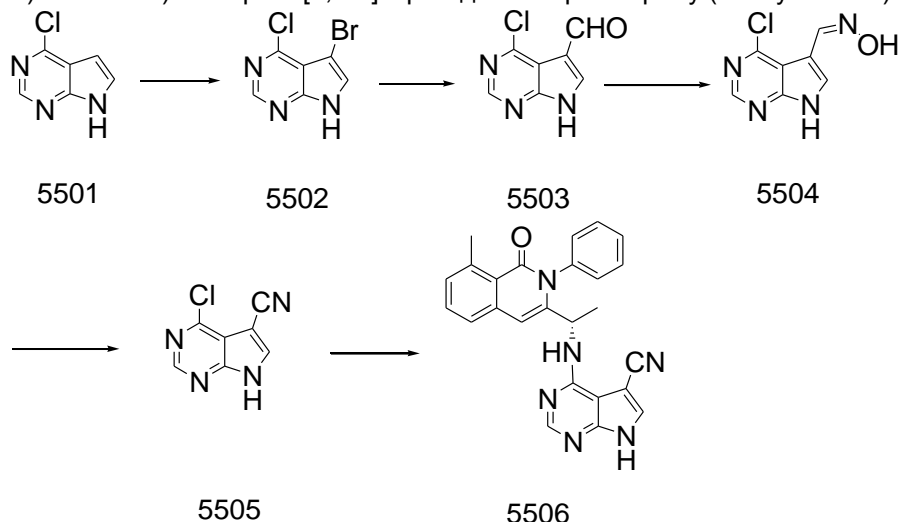
5401

5402

(S)-3-(1-аміноетил)- 8-метил-2- фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (100 мг, 0,36 ммоль), 2-аміно-6-хлорпурин (сполука 5401) (60,9 мг, 0,36 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (69 мкл, 0,40 ммоль) суспендували в n-BuOH (4 мл) у герметично закритій пробірці, і отриману суміш перемішували при 100 °C протягом 48 год., а потім при 120 °C протягом 24 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури й концентрували in vacuo для видалення n-BuOH. Залишок розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Залишок розтерли з безводним етиловим ефіром і додатково очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 0-8 % MeOH/ДХМ), одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)- 8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он у вигляді бруднувато-білого/жовтої твердої речовини (5402, сполука 323 у таблиці 4) (28 мг, 20 %).

Приклад 20: Синтез (S)-4-(1-(8-метил-1-оксо-2-феніл-1, 2-дигідроізохінолін-3-іл)етиламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрила (сполука 5506).

Схема 33. Описано синтез (S)-4-(1-(8-метил-1-оксо-2-феніл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)етиламіно)-7H-піроло[2,3-d] піримідин-5-карбонітрилу (сполука 5506).



5501

5502

5503

5504

5505

5506

До перемішаної суміші 4-хлор-7 H-піроло[2,3-d]піримідина (сполука 5501) (3,99 г, 26,0 ммоль) у сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) в атмосфері аргону додали N-Бромсукцинімід (6,02 г, 33,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., розбавили MeOH (30 мл), а потім концентрували in vacuo для одержання ясно-коричневої твердої речовини. Залишок розтерли з H<sub>2</sub>O (150 мл), а потім перекристалізували з MeOH (120 мл). Тверда речовина зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 5-бром-4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин (сполука 5502) (4,0 г, вихід 66 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину 5-бром-4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідина (сполука 5502) (2,33 г, 10,0 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл) при -78 °C в атмосфері аргону по краплях, протягом 10 хвилин, додали розчин n-BuLi (8,8 мл, 22,0 ммоль) у ТГФ (50 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год., а потім по краплях, протягом 10 хвилин, додали ДМФ (2,00 г, 11,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин, а потім залишили повільно нагріватися до кімнатної температури й перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Суміш розбавили H<sub>2</sub>O (50 мл), а потім концентрували in vacuo для видалення ТГФ. Отриману суспензію обробили насиченим водяним розчином NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), відфільтрували, промили етилацетатом (100 мл) і висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 4 -хлор-7H-піроло[2,3-d] піримідин-5-карбальдегід (сполука 5503) (1,17 г, вихід 65 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаної суміші 4-хлор-7H-Піроло[2,3-d] піримідин-5-карбальдегіду (сполука 5503)

(1,17 г, 6,47 ммоль) в EtOH (25 мл), послідовно додали гідроксиламіна солянокислу сіль (0,54 г, 7,77 ммоль) і розчин NaOH (0,311 г, 7,77 ммоль) в H<sub>2</sub>O (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 минут і розбавили достатньою кількістю EtOH (30 мл), і продовжували перемішування протягом 30 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією, промили H<sub>2</sub>O (100 мл) і висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 4-хлор-7 Н-піроло[2,3-d] піримідин-5-карбальдегід оксим (сполука 5504) (0,89 г, вихід 70 %) у вигляді суміші ізомерів.

До перемішаної суміші 4-хлор-7Н-піроло[2,3-d] піримідин-5-карбальдегід оксима (сполука 5504) (865 мг, 4,40 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) додали SOCl<sub>2</sub> (3,1 мл, 43,7 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo. Залишок обробили етилацетатом (20 мл), H<sub>2</sub>O (20 мл), а потім концентрованим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) для доведення рН до значення близько 3-4. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, і зібрали тверду речовину фільтрацією. Фільтрат екстрагували етилацетатом (80 мл x 3), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали другу порцію продукту. Об'єднану тверду речовину перекристалізували із суміші етилацетата й гексанів (1:1, 20 мл). Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 4-хлор-7 Н-піроло[2,3-d] піримідин-5-карбонітрил (сполука 5505) (763 мг, вихід 97 %).

(S)-3-(1-аміноетил)- 8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (208 мг, 0,75 моль), 4-хлор-7Н-піроло[2,3-d] піримідин-5-карбонітрил (сполука 5505) (160 мг, 0,90 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (228 мг, 2,25 ммоль) розчинили в n-BuOH (20 мл) у герметично закритій пробірці, і отриману суміш перемішували при 150 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 50 % гексани/етилацетатом) і одержали заданий продукт, (S)-4-(1-(8-метил-1-оксо-2-феніл-1, 3-іл)етиламіно)-7Н-піроло[2,3-d] піримідин-5-карбонітрил (5506, сполука 264 у таблиці 4) (90 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 21: Значення IC<sub>50</sub> для вибраних сполук.

Таблиця 3

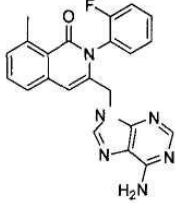
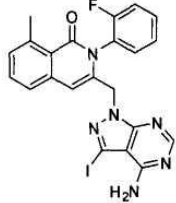
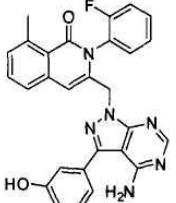
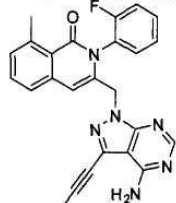
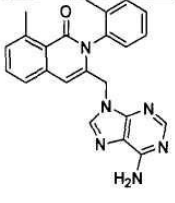
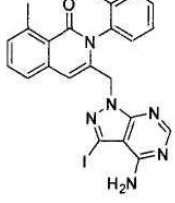
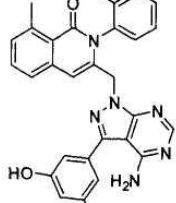
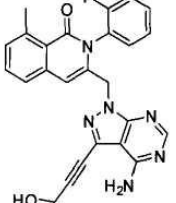
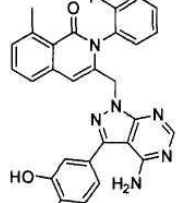
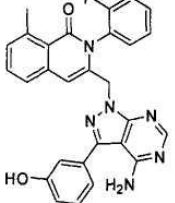
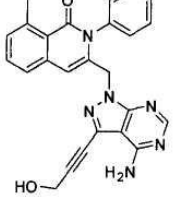
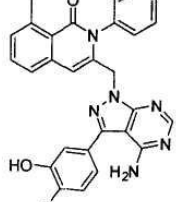

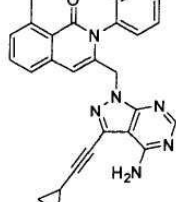
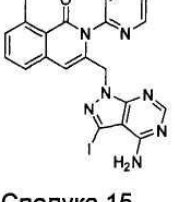
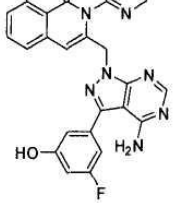




Значення IC<sub>50</sub> in vitro для вибраних сполук

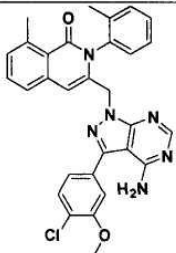
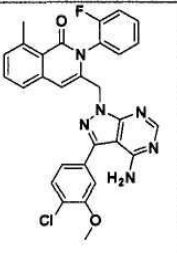
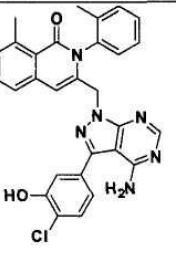
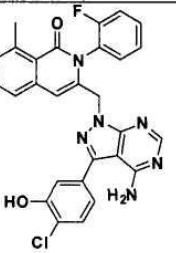
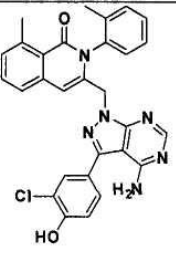
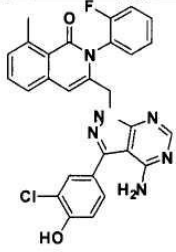
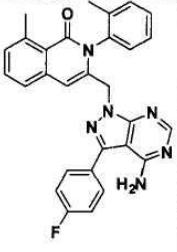
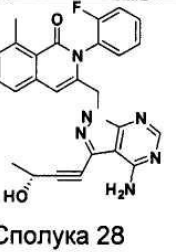

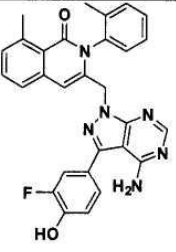


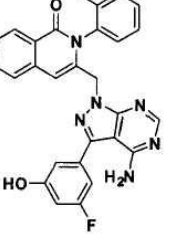
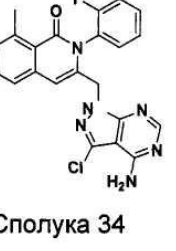

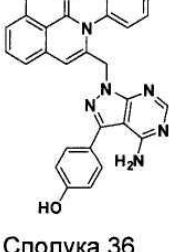
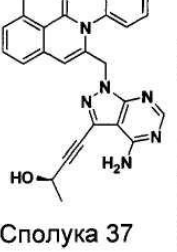

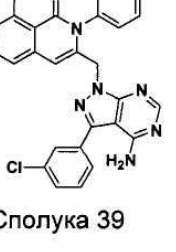
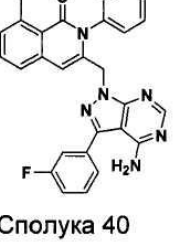
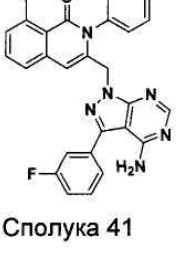


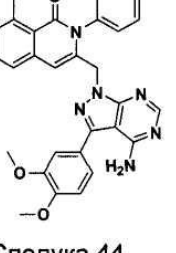
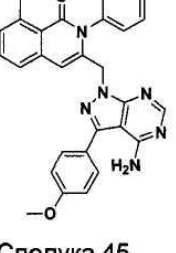
IC <sub>50</sub> (нМ)	+ (більш, ніж 10 мікромолярний)	++ (менш, ніж 10 мікромолярний)	+++ (менш, ніж 1 мікромолярний)	++++ (менш, ніж 100 наноМолярний)
РІЗК δ	№ сполука 197, 199, 241, 259, 261, 263, 280, 282, 283, 314, 315, 318, 321, 322, 326, 333, 334, 351, 360	№ сполука 1, 5, 22, 27, 38, 39, 40, 41, 46, 92, 117, 118, 120, 129, 132, 164, 165, 172, 188, 186, 193, 194, 195, 217, 242, 246, 281, 284, 305, 317, 325, 327, 347, 353, 356, 359	№ сполука 4, 14, 15, 17, 18, 21, 26, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 57, 69, 71, 85, 87, 94, 106, 107, 143, 175, 179, 181, 182, 183, 187, 189, 192, 225, 226, 228, 235, 236, 239, 248, 250, 258, 269, 274, 275, 285, 286, 297, 298, 299, 300, 307, 309, 313, 319, 332, 340, 355, 358, 362	№ сполука 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 24, 25, 28, 30, 33, 37, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 91, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 119, 123, 124, 125, 126, 128, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 180, 185, 188, 190, 191, 196, 198, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 237, 238, 240, 243, 244, 245, 247, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 260, 262, 264, 265, 266, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 276, 277, 278, 279, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 301, 302, 303, 306, 308, 310, 311, 312, 316, 320, 323, 324, 328, 329, 330, 331, 335, 336, 337, 338, 339, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 348, 349, 350, 352, 354, 357, 361, 363, 364, 365, 366
РІЗК γ□	№ сполука 1, 4, 5, 18, 38, 43, 60, 69, 169, 172, 192, 193, 194, 199, 227, 228, 233, 259, 263, 280, 281, 282, 283, 314, 315, 317, 318, 321, 322, 325, 326, 327, 351	№ сполука 17, 34, 35, 37, 38, 40, 42, 57, 61, 65, 91, 92, 94, 105, 107, 164, 170, 175, 179, 181, 183, 184, 186, 187, 189, 195, 197, 219, 221, 224, 232, 239, 241, 242, 246, 248, 258, 261, 274, 284, 285, 294, 299, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 319, 334, 337, 347, 353, 355, 356, 357, 360, 362	№ сполука 2, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 20, 22, 27, 28, 39, 41, 46, 47, 49, 51, 55, 58, 66, 70, 71, 73, 76, 78, 80, 93, 98, 99, 100, 103, 104, 106, 108, 109, 161, 162, 163, 165, 166, 180, 188, 202, 206, 209, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 229, 234, 236, 238, 250, 267, 268, 269, 271, 275, 279, 286, 293, 298, 300, 301, 308, 316, 331, 333, 339, 340, 358, 363, 364, 366	№ сполука 3, 6, 7, 12, 13, 16, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 36, 44, 45, 48, 50, 52, 53, 54, 56, 59, 62, 63, 64, 67, 68, 72, 74, 75, 77, 79, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 95, 96, 97, 101, 102, 142, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 160, 167, 168, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 182, 185, 190, 191, 196, 198, 200, 201, 203, 204, 205, 207, 208, 210, 211, 213, 215, 223, 230, 231, 235, 237, 240, 243, 244, 245, 247, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 260, 262, 264, 265, 266, 270, 272, 273, 276, 277, 278, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 295, 296, 302, 304, 306, 310, 311, 320, 323, 324, 328, 329, 330, 332, 335, 336, 338, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 348, 349, 350, 352, 354, 359, 361, 365

IC <sub>50</sub> (нМ)	+ (більш, ніж 10 мікромолярний)	++ (менш, ніж 10 мікромолярний)	+++ (менш, ніж 1 мікромолярний)	++++ (менш, ніж 100 наноМолярний)
РІЗК α	№ сполука 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 88, 91, 93, 96, 98, 99, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 114, 146, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 172, 174, 175, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 197, 202, 211, 212, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 224, 227, 228, 238, 239, 241, 242, 246, 247, 248, 249, 250, 258, 259, 261, 263, 265, 266, 267, 268, 271, 274, 275, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 290, 293, 294, 298, 299, 300, 304, 308, 309, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 333, 334, 337, 338, 339, 340, 342, 343, 344, 346, 347, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 362, 363, 364, 366	№ сполука 3, 7, 63, 66, 84, 86, 89, 90, 97, 108, 113, 115, 152, 168, 171, 173, 185, 190, 198, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 210, 213, 223, 235, 237, 240, 243, 244, 245, 251, 253, 254, 255, 256, 269, 273, 279, 291, 292, 295, 296, 329, 341, 345, 348, 365	№ сполука 53, 95, 101, 102, 145, 147, 149, 151, 177, 208, 257, 260, 262, 264, 270, 272, 276, 277, 278, 287, 288, 289, 320, 323, 335, 336, 349, 350, 361	№ сполука 142, 148, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 176, 201, 252
РІЗК β	№ сполука 8, 9, 10, 11, 14, 21, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 52, 54, 56, 57, 59, 60, 64, 68, 69, 70, 73, 76, 78, 79, 80, 87, 88, 91, 93, 98, 103, 104, 105, 107, 109, 112, 146, 152, 162, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 172, 175, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 192, 193, 194, 197, 216, 217, 218, 221, 222, 224, 238, 248, 259, 261, 263, 266, 271, 275, 280, 282, 283, 284, 285, 286, 294, 299, 304, 310, 311, 312, 315, 317, 321, 322, 325, 326, 327, 331, 333, 334, 337, 347, 351, 353, 355, 356, 357, 358, 359, 360	№ сполука 3, 12, 13, 23, 25, 53, 55, 58, 61, 63, 65, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 96, 99, 106, 108, 110, 111, 113, 114, 115, 145, 147, 149, 151, 154, 158, 160, 161, 167, 168, 171, 173, 174, 177, 178, 190, 191, 198, 202, 203, 205, 206, 207, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 219, 220, 223, 228, 235, 240, 243, 244, 247, 249, 265, 269, 274, 281, 295, 296, 298, 300, 308, 316, 324, 328, 338, 339, 340, 342, 344, 352, 354, 362, 363, 365, 366	№ сполука 7, 62, 66, 82, 89, 90, 95, 97, 100, 102, 150, 153, 159, 176, 185, 201, 204, 208, 213, 227, 237, 251, 252, 267, 276, 277, 290, 292, 293, 330, 332, 336, 341, 343, 346, 348, 349, 361, 364	№ сполука 101, 142, 155, 156, 157, 200, 253, 254, 255, 256, 257, 260, 262, 264, 268, 270, 272, 273, 278, 279, 287, 288, 289, 291, 320, 323, 329, 335, 345, 350

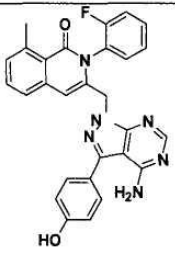
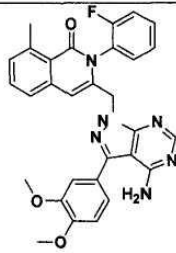
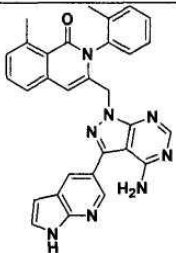
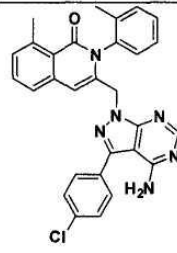
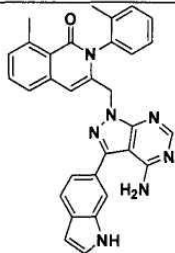
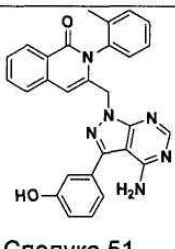
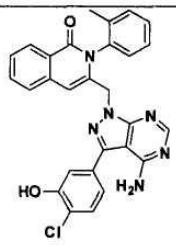
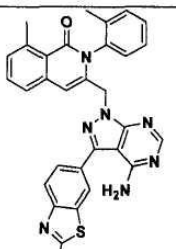
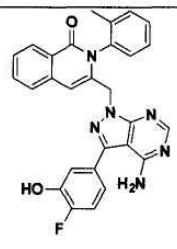
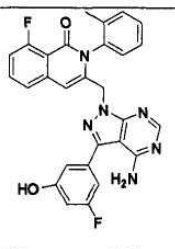
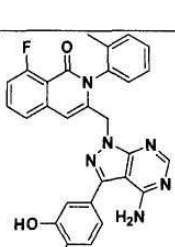
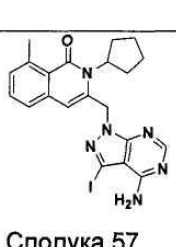
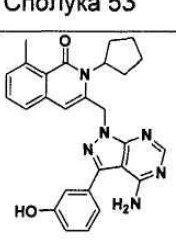

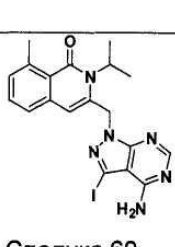
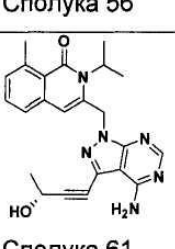

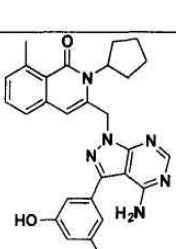
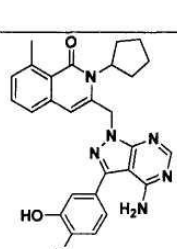
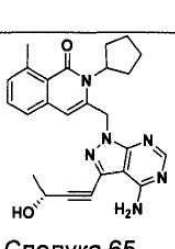
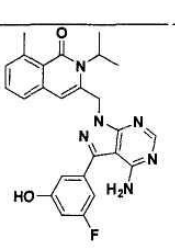
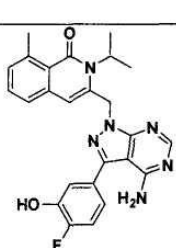
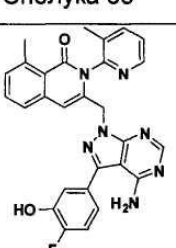
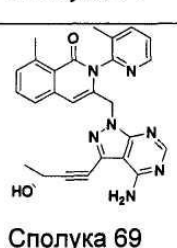

IC <sub>50</sub> (нМ)	+ (більш, ніж 10 мікромолярний)	++ (менш, ніж 10 мікромолярний)	+++ (менш, ніж 1 мікромолярний)	++++ (менш, ніж 100 наноМолярний)
EC <sub>50</sub> проліферації В клітин, (н)	№ сполука 38, 162, 199, 334	№ сполука 1, 2, 5, 22, 26, 27, 39, 40, 43, 49, 57, 71, 87, 112, 197, 207, 235, 333	№ сполука 4, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 41, 42, 45, 46, 47, 50, 51, 61, 69, 70, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 86, 91, 98, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 114, 119, 124, 133, 135, 145, 152, 161, 162, 163, 169, 195, 212, 243, 294, 312, 332	№ сполука 3, 6, 7, 12, 13, 16, 17, 23, 33, 37, 44, 48, 53, 54, 55, 62, 63, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 108, 109, 113, 115, 123, 125, 126, 128, 134, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 166, 167, 168, 170, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 180, 187, 185, 188, 190, 191, 196, 198, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 213, 214, 215, 216, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 237, 244, 245, 247, 248, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 270, 276, 277, 278, 289, 290, 292, 295, 296, 298, 300, 301, 302, 303, 306, 308, 310, 311, 328, 329, 330, 331, 335, 336, 337, 338, 339, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 348, 349, 350, 352, 357, 358

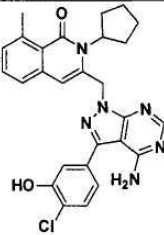
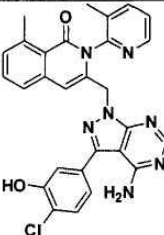
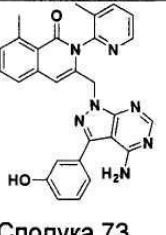
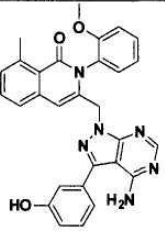
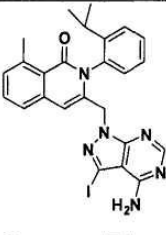
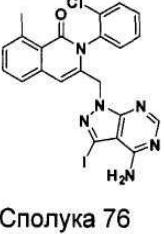
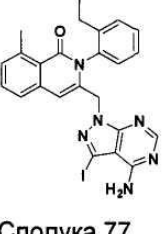
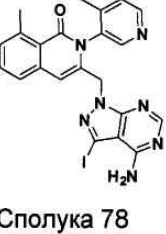
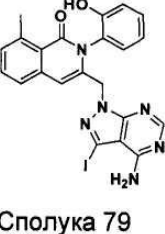
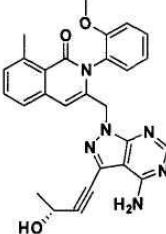
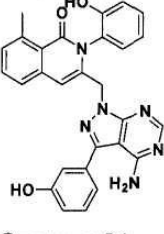
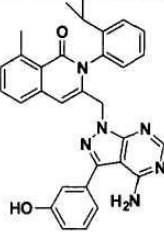
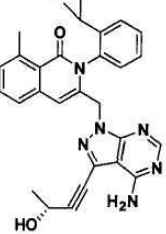
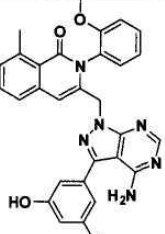
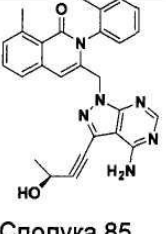
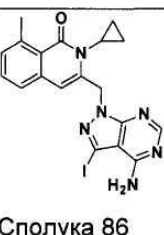
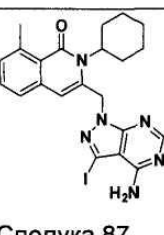
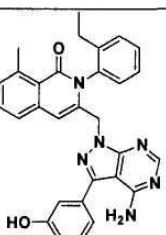
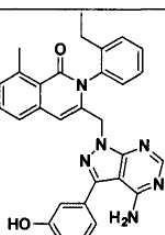
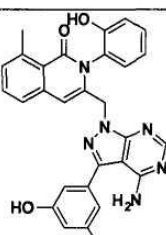
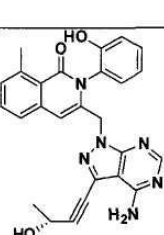
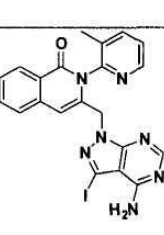
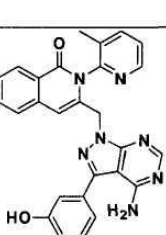
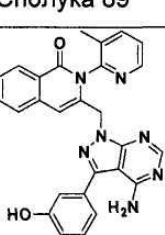
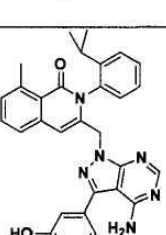
Таблиця 4. Структури сполук для результатів IC50, описаних у таблиці 3.

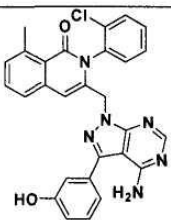
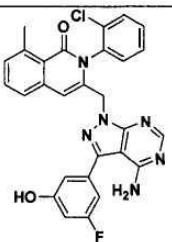
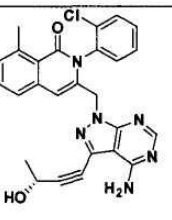
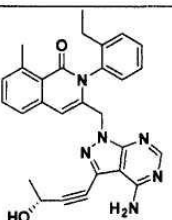
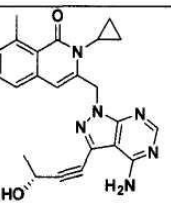
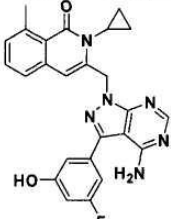
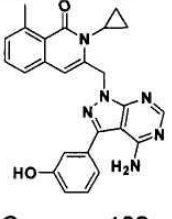

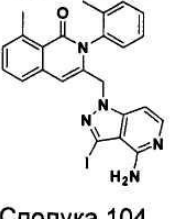
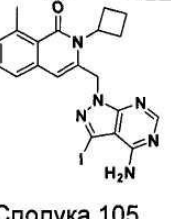
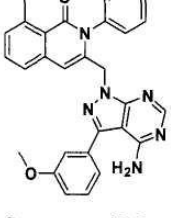
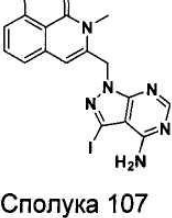


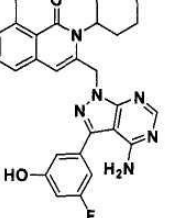
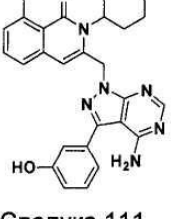

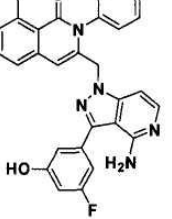
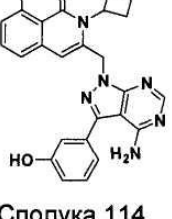
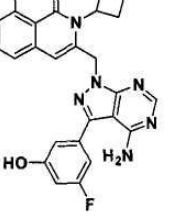

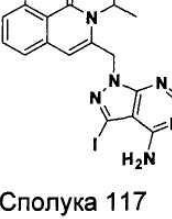
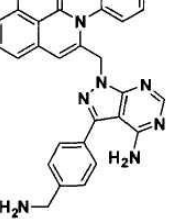
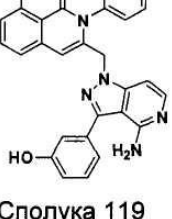
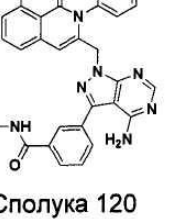
Структура				
 <b>Сполука 1</b>	 <b>Сполука 2</b>	 <b>Сполука 3</b>	 <b>Сполука 4</b>	 <b>Сполука 5</b>
 <b>Сполука 6</b>	 <b>Сполука 7</b>	 <b>Сполука 8</b>	 <b>Сполука 9</b>	 <b>Сполука 10</b>
 <b>Сполука 11</b>	 <b>Сполука 12</b>	 <b>Сполука 13</b>	 <b>Сполука 14</b>	 <b>Сполука 15</b>
 <b>Сполука 16</b>	 <b>Сполука 17</b>	 <b>Сполука 18</b>	 <b>Сполука 19</b>	 <b>Сполука 20</b>



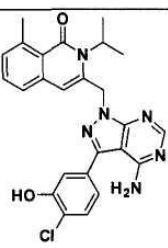
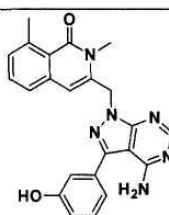
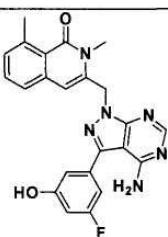

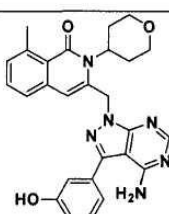
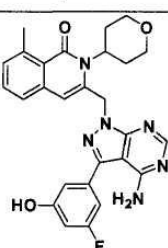
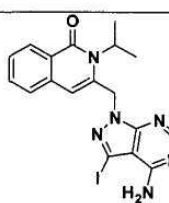
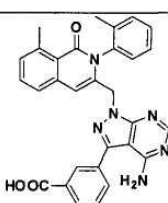
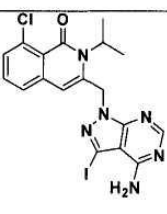
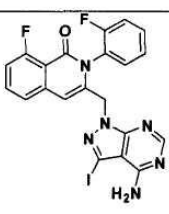
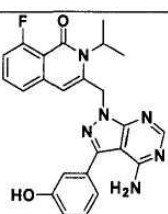

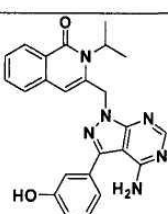
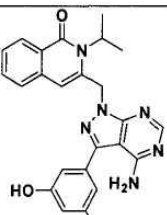
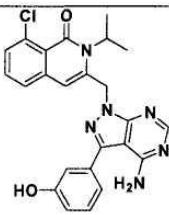
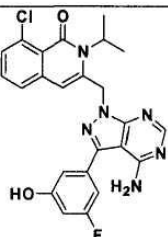
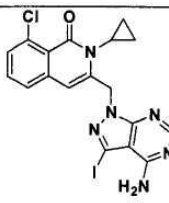

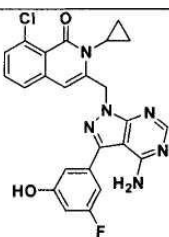
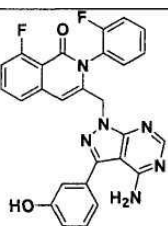
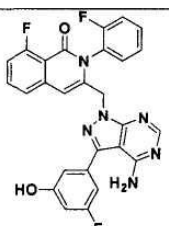
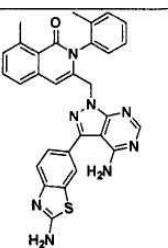
Структура				
Сполука 16				
				
Сполука 21	Сполука 22	Сполука 23	Сполука 24	Сполука 25
				
Сполука 26	Сполука 27	Сполука 28	Сполука 29	Сполука 30
				
Сполука 31	Сполука 32	Сполука 33	Сполука 34	Сполука 35
				
Сполука 36	Сполука 37	Сполука 38	Сполука 39	Сполука 40
				
Сполука 41	Сполука 42	Сполука 43	Сполука 44	Сполука 45

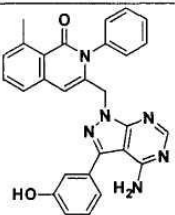
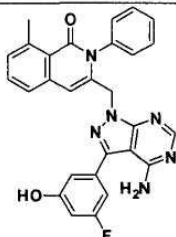
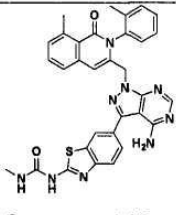
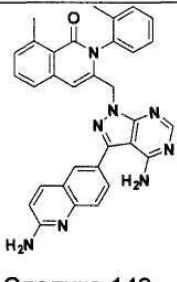
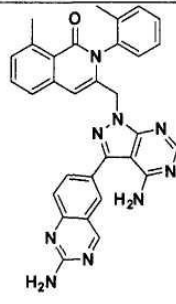
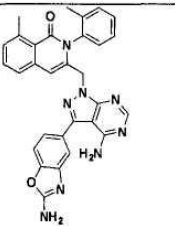
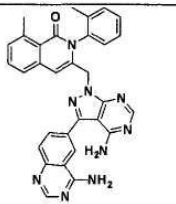
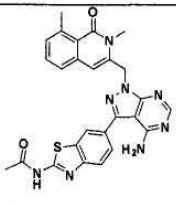
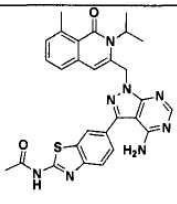
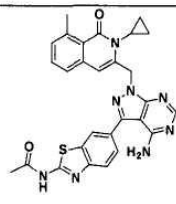
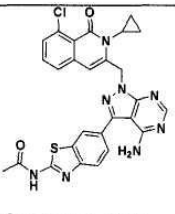
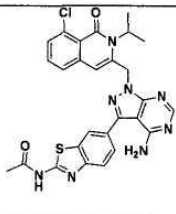
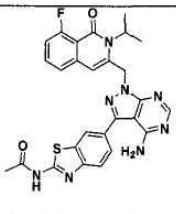
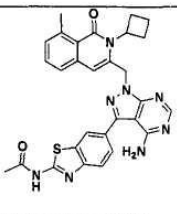
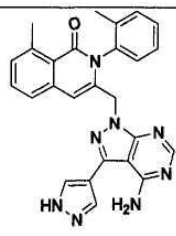
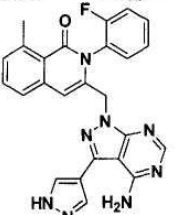
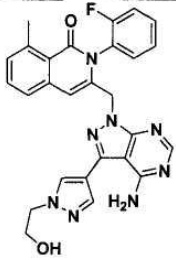
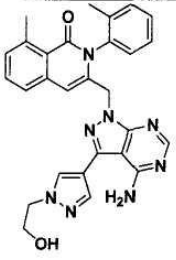
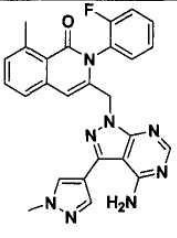
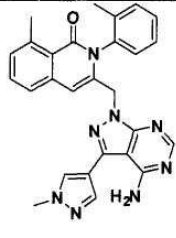
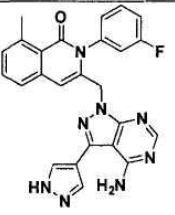
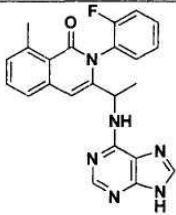
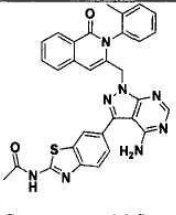
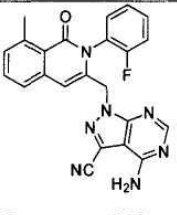
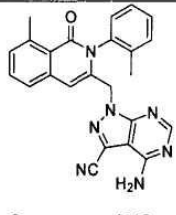



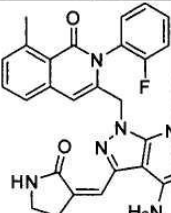
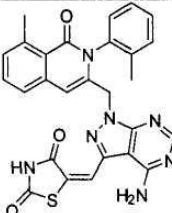
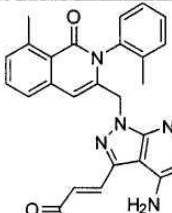
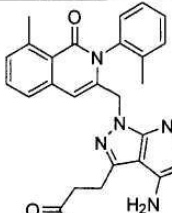
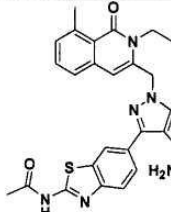
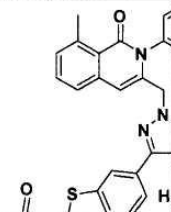
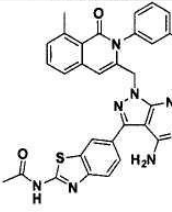
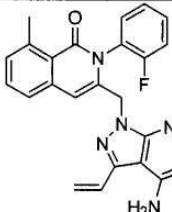
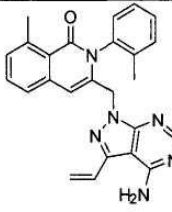
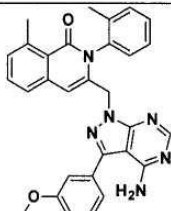
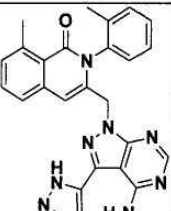
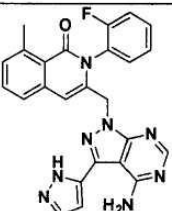
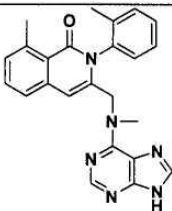
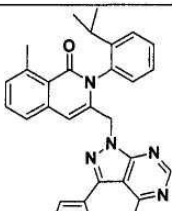
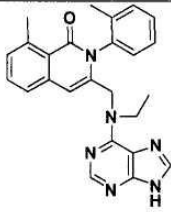
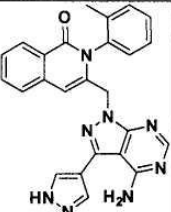
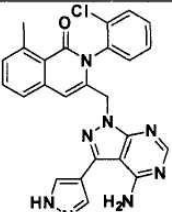
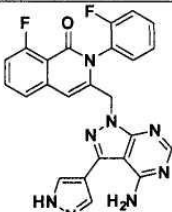
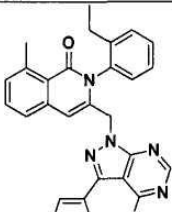
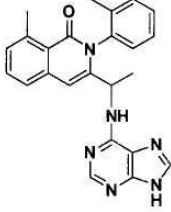

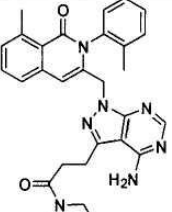
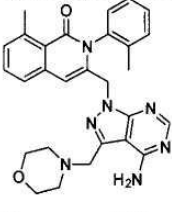
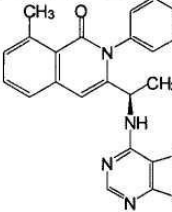
Структура				
				
Сполука 46	Сполука 47	Сполука 48	Сполука 49	Сполука 50
				
Сполука 51	Сполука 52	Сполука 53	Сполука 54	Сполука 55
				
Сполука 56	Сполука 57	Сполука 58	Сполука 59	Сполука 60
				
Сполука 61	Сполука 62	Сполука 63	Сполука 64	Сполука 65
				
Сполука 66	Сполука 67	Сполука 68	Сполука 69	Сполука 70

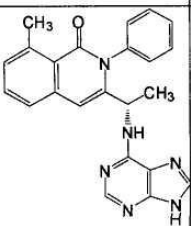
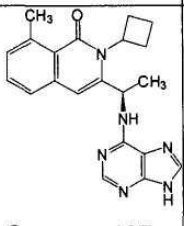
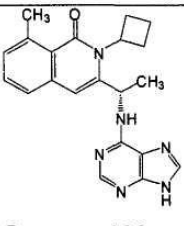
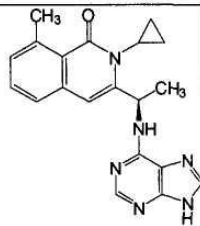
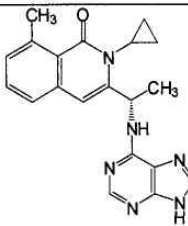

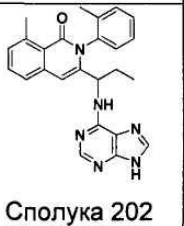
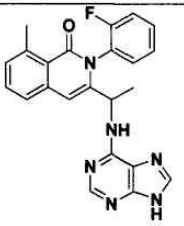

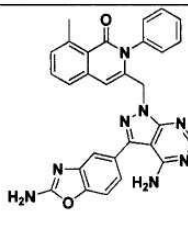
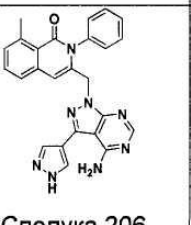
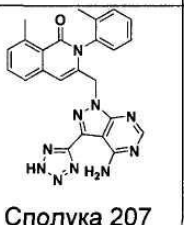


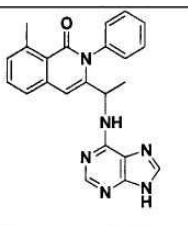
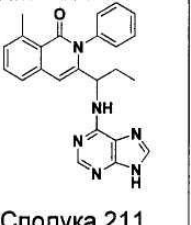
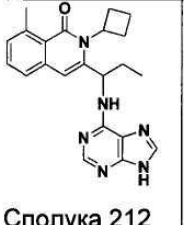
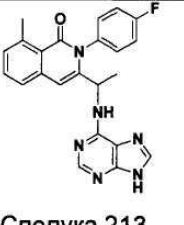
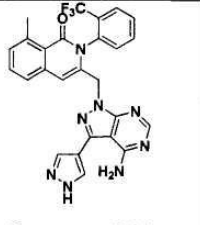
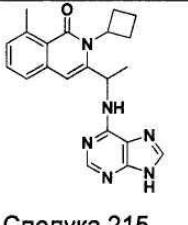
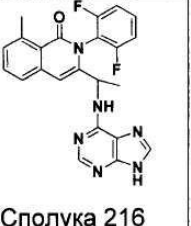
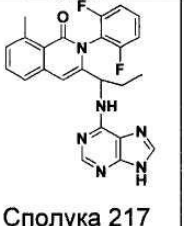
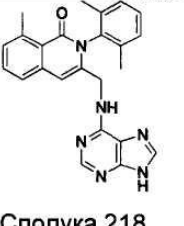
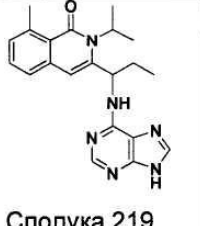
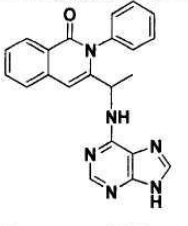
Структура				
 <p>Сполука 71</p>	 <p>Сполука 72</p>	 <p>Сполука 73</p>	 <p>Сполука 74</p>	 <p>Сполука 75</p>
 <p>Сполука 76</p>	 <p>Сполука 77</p>	 <p>Сполука 78</p>	 <p>Сполука 79</p>	 <p>Сполука 80</p>
 <p>Сполука 81</p>	 <p>Сполука 82</p>	 <p>Сполука 83</p>	 <p>Сполука 84</p>	 <p>Сполука 85</p>
 <p>Сполука 86</p>	 <p>Сполука 87</p>	 <p>Сполука 88</p>	 <p>Сполука 89</p>	 <p>Сполука 90</p>
 <p>Сполука 91</p>	 <p>Сполука 92</p>	 <p>Сполука 93</p>	 <p>Сполука 94</p>	 <p>Сполука 95</p>

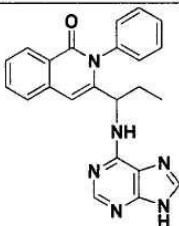
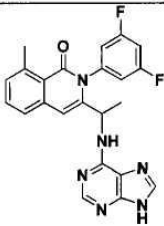
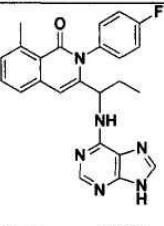

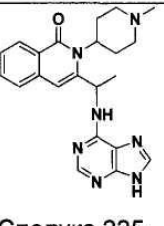
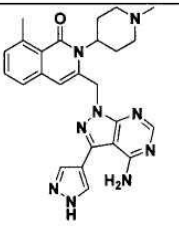
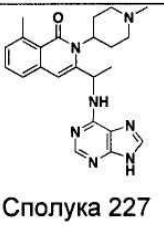
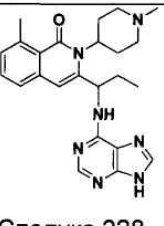
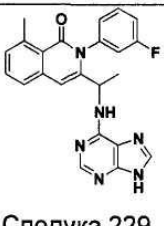
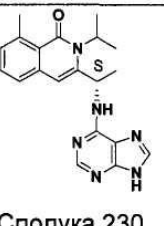
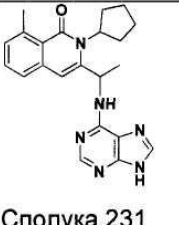
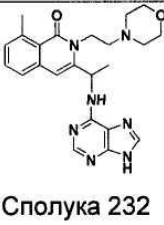
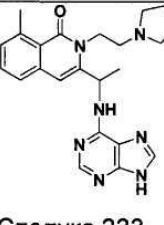
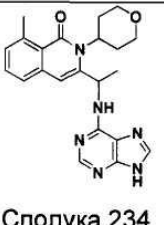
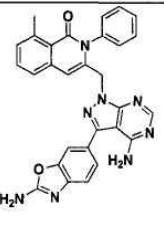
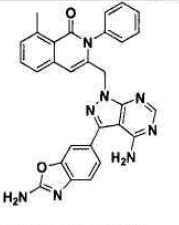
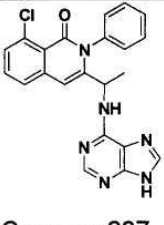
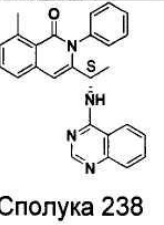
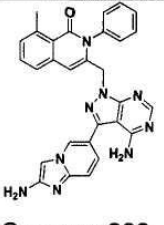
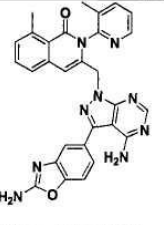

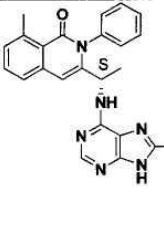
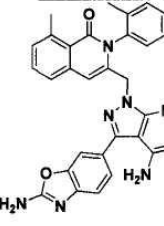
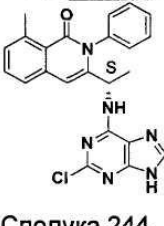
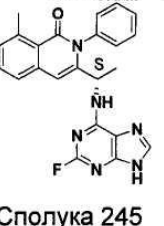
Структура				
 <p>Сполука 96</p>	 <p>Сполука 97</p>	 <p>Сполука 98</p>	 <p>Сполука 99</p>	 <p>Сполука 100</p>
 <p>Сполука 101</p>	 <p>Сполука 102</p>	 <p>Сполука 103</p>	 <p>Сполука 104</p>	 <p>Сполука 105</p>
 <p>Сполука 106</p>	 <p>Сполука 107</p>	 <p>Сполука 108</p>	 <p>Сполука 109</p>	 <p>Сполука 110</p>
 <p>Сполука 111</p>	 <p>Сполука 112</p>	 <p>Сполука 113</p>	 <p>Сполука 114</p>	 <p>Сполука 115</p>
 <p>Сполука 116</p>	 <p>Сполука 117</p>	 <p>Сполука 118</p>	 <p>Сполука 119</p>	 <p>Сполука 120</p>

Структура				
 Сполука 121	 Сполука 122	 Сполука 123	 Сполука 124	 Сполука 125
 Сполука 126	 Сполука 127	 Сполука 128	 Сполука 129	 Сполука 130
 Сполука 131	 Сполука 132	 Сполука 133	 Сполука 134	 Сполука 135
 Сполука 136	 Сполука 137	 Сполука 138	 Сполука 139	
 Сполука 141	 Сполука 142	 Сполука 143	 Сполука 144	 Сполука 145

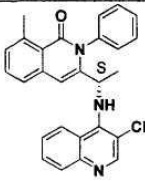
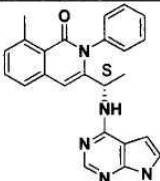
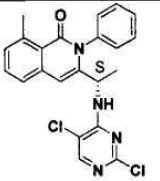
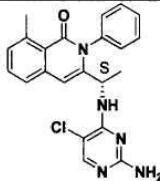
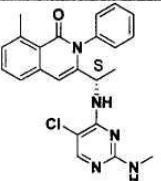
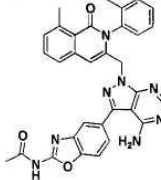
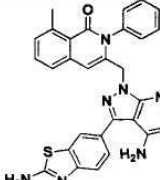
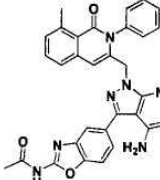


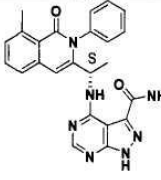


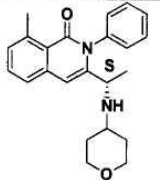
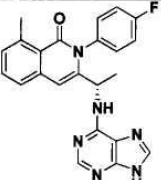
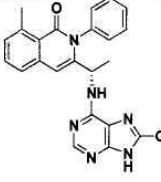
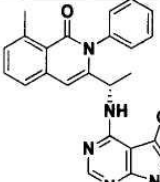
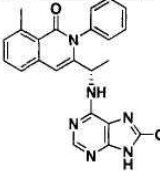
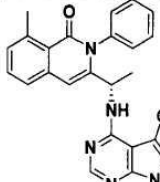
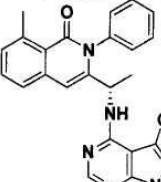
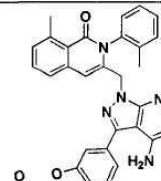
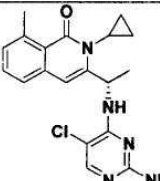
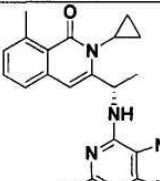
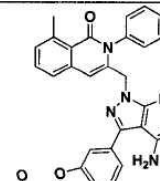
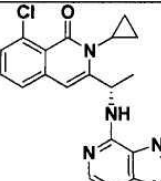
Структура				
 Сполука 146	 Сполука 147	 Сполука 148	 Сполука 149	 Сполука 150
 Сполука 151	 Сполука 152	 Сполука 153	 Сполука 154	 Сполука 155
 Сполука 156	 Сполука 157	 Сполука 158	 Сполука 159	 Сполука 160
 Сполука 161	 Сполука 162	 Сполука 163	 Сполука 164	 Сполука 165
 Сполука 166	 Сполука 167	 Сполука 168	 Сполука 169	 Сполука 170

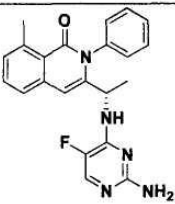
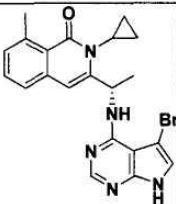
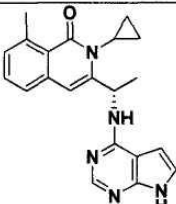
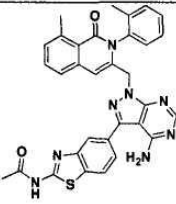
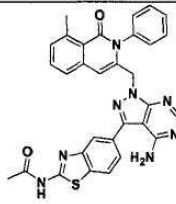
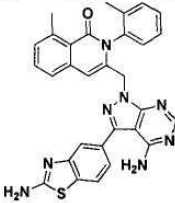
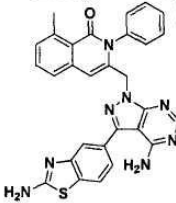

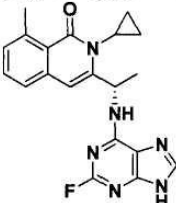
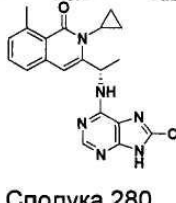

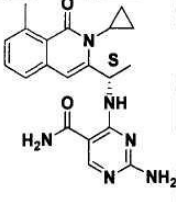
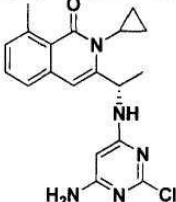
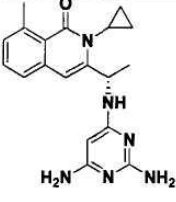
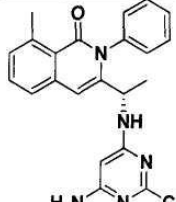
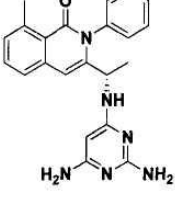
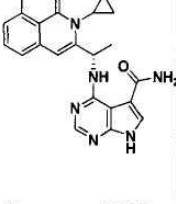


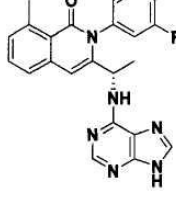
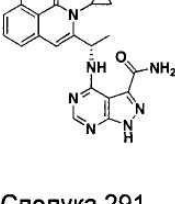
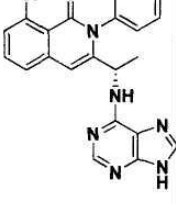


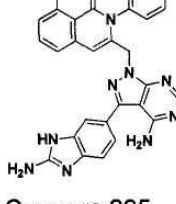
Структура				
 <p>Сполука 171</p>	 <p>Сполука 172</p>	 <p>Сполука 173</p>	 <p>Сполука 174</p>	 <p>Сполука 175</p>
 <p>Сполука 176</p>	 <p>Сполука 177</p>	 <p>Сполука 178</p>	 <p>Сполука 179</p>	 <p>Сполука 180</p>
 <p>Сполука 181</p>	 <p>Сполука 182</p>	 <p>Сполука 183</p>	 <p>Сполука 184</p>	 <p>Сполука 185</p>
 <p>Сполука 186</p>	 <p>Сполука 187</p>	 <p>Сполука 188</p>	 <p>Сполука 189</p>	 <p>Сполука 190</p>
 <p>Сполука 191</p>	 <p>Сполука 192</p>	 <p>Сполука 193</p>	 <p>Сполука 194</p>	 <p>Сполука 195</p>

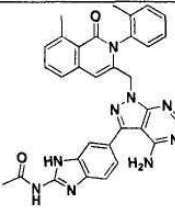


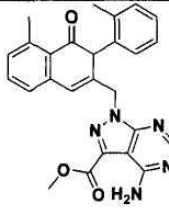
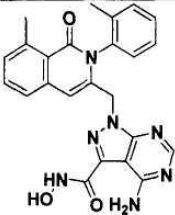
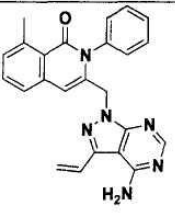
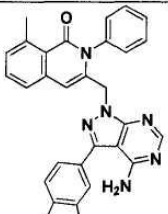
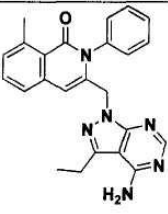
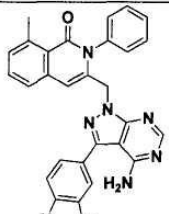
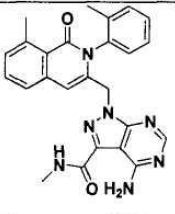
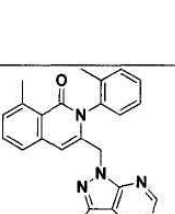
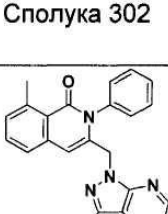
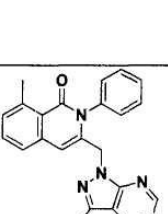

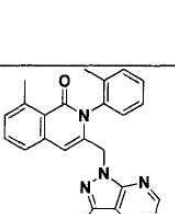
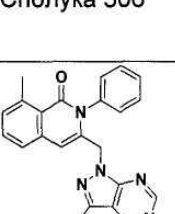
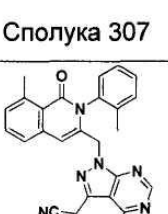
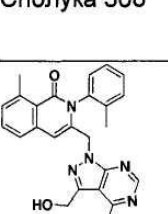
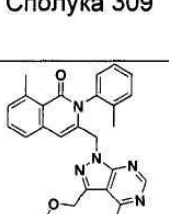
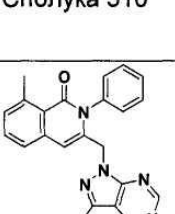
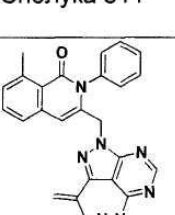
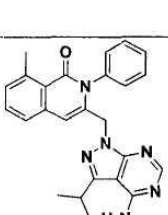
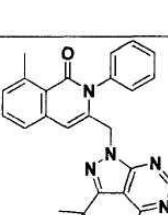
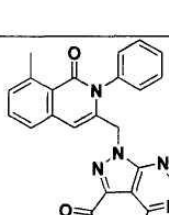
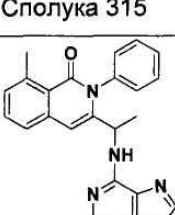
Структура				
 <p>Сполука 196</p>	 <p>Сполука 197</p>	 <p>Сполука 198</p>	 <p>Сполука 199</p>	 <p>Сполука 200</p>
 <p>Сполука 201</p>	 <p>Сполука 202</p>	 <p>Сполука 203</p>	 <p>Сполука 204</p>	 <p>Сполука 205</p>
 <p>Сполука 206</p>	 <p>Сполука 207</p>	 <p>Сполука 208</p>	 <p>Сполука 209</p>	 <p>Сполука 210</p>
 <p>Сполука 211</p>	 <p>Сполука 212</p>	 <p>Сполука 213</p>	 <p>Сполука 214</p>	 <p>Сполука 215</p>
 <p>Сполука 216</p>	 <p>Сполука 217</p>	 <p>Сполука 218</p>	 <p>Сполука 219</p>	 <p>Сполука 220</p>

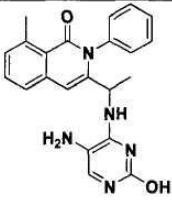
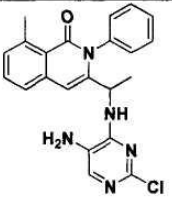
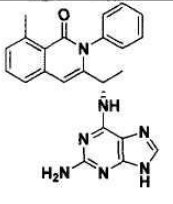
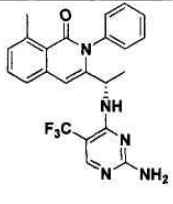
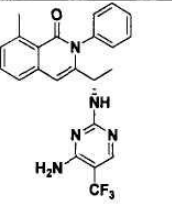
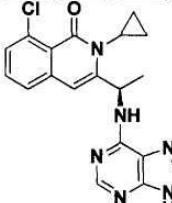
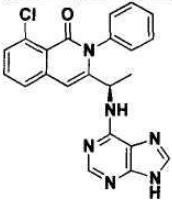
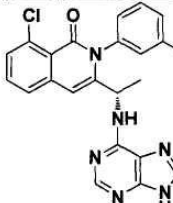

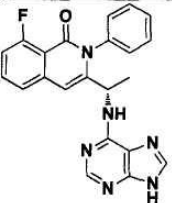
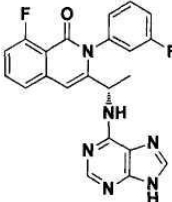
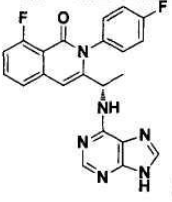
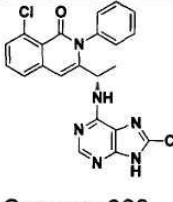
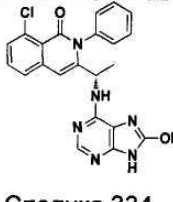
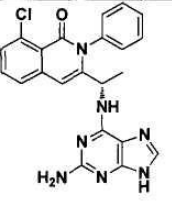
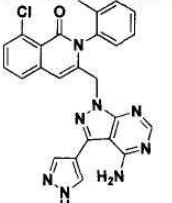
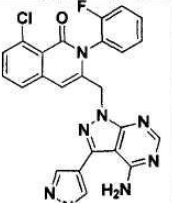
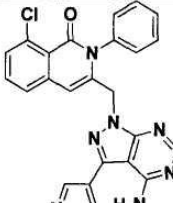
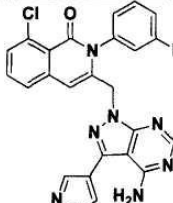
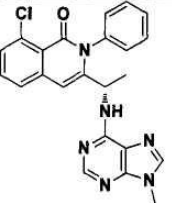
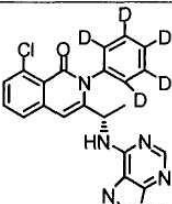
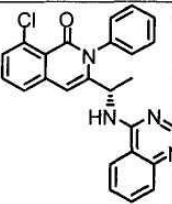
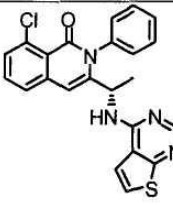
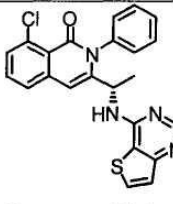
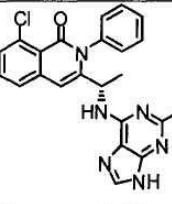
Структура				
 Сполука 221	 Сполука 222	 Сполука 223	 Сполука 224	 Сполука 225
 Сполука 226	 Сполука 227	 Сполука 228	 Сполука 229	 Сполука 230
 Сполука 231	 Сполука 232	 Сполука 233	 Сполука 234	 Сполука 235
 Сполука 236	 Сполука 237	 Сполука 238	 Сполука 239	 Сполука 240
 Сполука 241	 Сполука 242	 Сполука 243	 Сполука 244	 Сполука 245

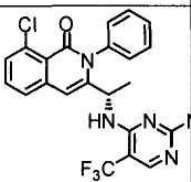
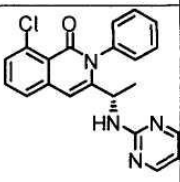
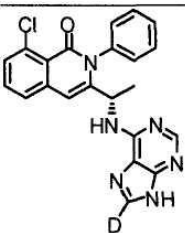
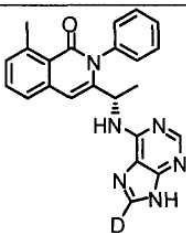
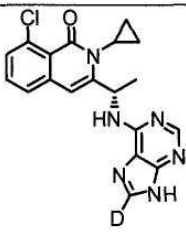
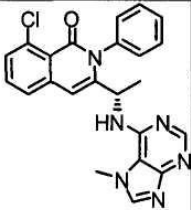
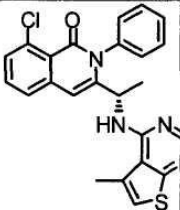
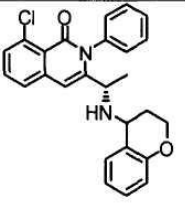


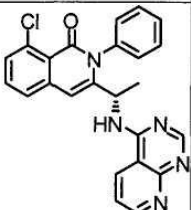
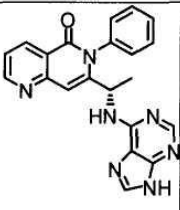

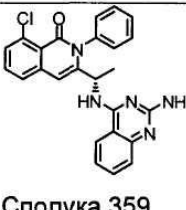
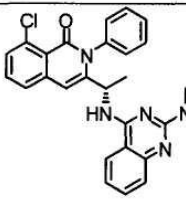
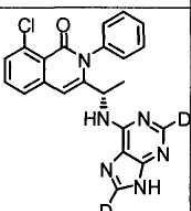

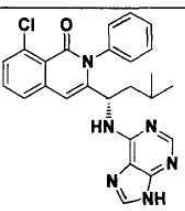





Структура				
 <p>Сполука 246</p>	 <p>Сполука 247</p>	 <p>Сполука 248</p>	 <p>Сполука 249</p>	 <p>Сполука 250</p>
 <p>Сполука 251</p>	 <p>Сполука 252</p>	 <p>Сполука 253</p>	 <p>Сполука 254</p>	 <p>Сполука 255</p>
 <p>Сполука 256</p>	 <p>Сполука 257</p>	 <p>Сполука 258</p>	 <p>Сполука 259</p>	 <p>Сполука 260</p>
 <p>Сполука 261</p>	 <p>Сполука 262</p>	 <p>Сполука 263</p>	 <p>Сполука 264</p>	 <p>Сполука 265</p>
 <p>Сполука 266</p>	 <p>Сполука 267</p>	 <p>Сполука 268</p>	 <p>Сполука 269</p>	 <p>Сполука 270</p>

Структура				
				
Сполука 271	Сполука 272	Сполука 273	Сполука 274	Сполука 275
				
Сполука 276	Сполука 277	Сполука 278	Сполука 279	Сполука 280
				
Сполука 281	Сполука 282	Сполука 283	Сполука 284	Сполука 285
				
Сполука 286	Сполука 287	Сполука 288	Сполука 289	Сполука 290
				
Сполука 291	Сполука 292	Сполука 293	Сполука 294	Сполука 295

Структура				
				
Сполука 296	Сполука 297	Сполука 298	Сполука 299	Сполука 300
				
Сполука 301	Сполука 302	Сполука 303	Сполука 304	Сполука 305
				
Сполука 306	Сполука 307	Сполука 308	Сполука 309	Сполука 310
				
Сполука 311	Сполука 312	Сполука 313	Сполука 314	Сполука 315
				
Сполука 316	Сполука 317	Сполука 318	Сполука 319	Сполука 320

Структура				
				
Сполука 321	Сполука 322	Сполука 323	Сполука 324	Сполука 325
				
Сполука 326	Сполука 327	Сполука 328	Сполука 329	Сполука 330
				
Сполука 331	Сполука 332	Сполука 333	Сполука 334	Сполука 335
				
Сполука 336	Сполука 337	Сполука 338	Сполука 339	Сполука 340
				
Сполука 341	Сполука 342	Сполука 343	Сполука 344	Сполука 345

Структура				
				
Сполука 346	Сполука 347	Сполука 348	Сполука 349	Сполука 350
				
Сполука 351	Сполука 352	Сполука 353	Сполука 354	Сполука 355
				
Сполука 356	Сполука 357	Сполука 358	Сполука 359	Сполука 360
				
Сполука 361	Сполука 362	Сполука 363	Сполука 364	Сполука 365
				
Сполука 366				

Приклад 22: Аналізи експресії й інгібування p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α, та p110γ:

- РІЗ-К класу I можуть бути закуплені (p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α в Upstate, і p110γ в Sigma) або експресовані так, як описано раніше (Knight et al., 2004). Значення IC<sub>50</sub> вимірюються з використанням стандартного ТШХ аналізу для активності ліпідкінази (описаного нижче) або за допомогою аналізу втримання на мембрані. Реакції кіназ виконуються шляхом готування реакційної суміші, що містить кінazu, інгібітор (кінцева концентрація 2 % у ДМСО), буфер (25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>), і приготовлений свіжий фосфатиділінозитол, оброблений ультразвуком (100 мкг/мл). Реакції ініціюються додаванням АТФ, що містить 10 мкМ γ-32 P-АТФ до кінцевої концентрації 10 або 100 мкМ, реакції витримують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Для аналізу ТШХ, реакції обривають шляхом додавання 105 мкл 1 н. розчину HCl, а потім 160 мкл CHCl<sub>3</sub>:MeOH (1:1). Двофазну суміш перемішують на вортексі, швидко центрифугують і переносять органічну фазу в нову пробірку за допомогою завантажувального

мікродозатора, попередньо покритий  $\text{CHCl}_3$ . Цей екстракт розміщують на пластини ТШХ і витримують 3-4 години на розчині н-пропанол:1М оцтова кислота 65:35. Потім пластини ТШХ висушуються, розміщуються на екран сканера Phosphorimager (Storm, Amersham), і підраховуються. Для кожної сполуки активність кінази вимірюється при 10-12 концентраціях інгібітору, що становлять дворазове розведення від максимальної випробовуваної концентрації (звичайно 200 мкМ). Для сполук, що демонструють значну активність, визначення  $\text{IC}_{50}$  повторюють від двох до чотирьох разів, і значення, що реєструється, є середнім із цих незалежних вимірів.

У продажі існують інші набори або системи для аналізу активності PI3-K. Доступні в продажі набори або системи можуть використовуватися для аналізу інгібіторів і/або агоністів PI3-K, включаючи, не обмежуючись, кінази PI3  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  та  $\gamma$ . Типовою системою є Система для аналізу PI3-кінази (людини) HTRF™ виробництва Upstate. Аналіз може виконуватися по методиках, запропонованим виробником. Коротенько, аналіз являє собою аналіз FRET з тимчасовим дозволом, що побічно вимірює продукт PIP3, утворений у результаті активності PI3-K. Реакція кінази виконується у мікротитровальному планшеті (напр., 384-лунковому мікротитрувальному планшеті). Загальний об'єм реакції становить близько 20 мкл на лунку. На першому етапі в кожен лунку розміщують 2 мкл досліджувані сполуки в 20 % диметилсульфоксиді, що дає кінцеву концентрацію 2 % у ДМСО. Потім у кожен лунку додають близько 14,5 мкл суміші кінази/PIP2 (розведеної в реакційному буфері 1X) до кінцевої концентрації 0,25-0,3 мкг/мл кінази й 10 мкМ PIP2. Планшет закривають і інкубують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Для початку реакції в кожен лунку додають 3,5 мкл АТФ (розведеної в реакційному буфері 1X) до кінцевої концентрації 10 мкМ АТФ. Планшет закривають і інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакцію припиняють додаванням у кожен лунку 5 мкл розчину для зупинки реакції, а потім 5 мкл виявленої суміші. Планшет закривають, інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім зчитують на відповідному планшет-рідері. Дані аналізують і одержують значення  $\text{IC}_{50}$  за допомогою GraphPad Prism 5.

#### Приклад 23: Аналіз експресії й інгібування Abl

Переxресна активність або її недостатність у одній або більше сполук цього винаходу стосовно кінази Abl може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Наприклад, сполуки, описані в цьому документі, можуть бути трикратно проаналізовані стосовно рекомбінантної Abl повної довжини або Abl (T315I) (Upstate) у зразку, що містить 25 мм HEPES, pH 7,4, 10 мм  $\text{MgCl}_2$ , 200 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\gamma$ -32 P-АТФ) і 0,5 мг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат Abl EAIYAAPFAKKK використовується в якості фосфооракцептора (200 мм). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфоорцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

#### Приклад 24: Аналіз експресії й інгібування Hck

Переxресна активність або її недостатність в одного або більше сполук цього винаходу стосовно кінази Hck може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути трикратно проаналізовані стосовно рекомбінантної Hck повної довжини в зразку, що містить 25 мм HEPES, pH 7,4, 10 мм  $\text{MgCl}_2$ , 200 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\gamma$ -32 P-АТФ) і 0,5 мг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат кіназ сімейства Src EIYGEFKKK використовується в якості фосфооракцептора (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфоорцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

#### Приклад 25: Аналізи експресії й інгібування інсулінового рецептора (IR)

Переxресна активність або її недостатність в одного або більше сполук цього винаходу стосовно кінази рецептора IR бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути трикратно проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази інсулінового рецептора (Upstate) у зразку, що містить 25 мм HEPES, pH 7,4, 10 мм  $\text{MnCl}_2$ , 200 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\gamma$ -32 P-АТФ) і 0,5 мг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обриваються шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 26: Аналізи експресії й інгібування Src

Переxресна активність або її недостатність у однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази Src може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути трикратно проаналізовані по відношенню до рекомбінантної Src повної довжини або Src (T338I) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 200 мкМ АТФ (2,5 мкМ γ-32 P-АТФ) і 0,5 мг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат кіназ сімейства Src EIYGEFKKK використовується в якості фосфооацептора (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфооцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 27: Аналізи експресії й інгібування ДНК-РК (ДНКК)

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази ДНКК може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі. ДНК-РК може бути закуплена в Promega і проаналізована за допомогою аналітичної системи ДНК-РК (Promega) відповідно до інструкцій виробника.

Приклад 28: Аналізи експресії й інгібування mTOR

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно mTOR може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно рекомбінантної mTOR (Invitrogen) у зразку, що містить 50 мМ HEPES, pH7,5, 1 мМ ЕГТК, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2,5 мМ, 0,01 % Твін, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується рекомбінантна PHAS-1/4EBP1 пацюків (Calbiochem; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

У продажі існують інші набори або системи для аналізу активності mTOR. Наприклад, можна використовувати аналітичний зразок кінази LanthaScreen™ виробництва Invitrogen для тестування інгібіторів mTOR, описаних у цьому документі. Цей аналіз являє собою аналіз на базі FRET з тимчасовим дозволом, що вимірює фосфорилування 4EBP1, міченого GFP, кіназою mTOR. Реакція кінази виконується в білому 384-лунковому мікротитровальному планшеті. Загальний об'єм реакційної суміші становить 20 мкл на лунку, а склад реакційного буфера включає 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01 % Полісорбату 20, 1 мМ ЕГТК, 10 мМ MnCl<sub>2</sub> і 2 мМ DTT. На першому етапі в кожну лунку поміщають 2 мкл досліджувані сполуки в 20 % диметилсульфоксиді, що дає кінцеву концентрацію 2 % у ДМСО. Потім 8 мкл mTOR, розведеної в реакційному буфері, додають у кожну лунку до кінцевої концентрації 60 нг/мл. Для початку реакції 10 мкл суміші АТФ/GFP-4EBP1 (розведеної в реакційному буфері) додають у кожну лунку до кінцевої концентрації 10 мкМ АТФ і 0,5 мкМ GFP-4EBP1. Планшет закривають і інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють додаванням 10 мкл на лунку суміші антитіла Tb-Анти-pT46 4EBP1 / EDTA (розведеної в буфері TR-FRET) до кінцевої концентрації 1,3 нМ антитіла й 6,7 мМ EDTA. Планшет закривають, інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім зчитують на планшет-рідері, настроєному на LanthaScreen™ TR-FRET. Дані аналізують, і одержують значення IC<sub>50</sub> за допомогою GraphPad Prism 5.

Приклад 29: Аналізи експресії й інгібування судинного ендотеліального рецептора росту (VEGF)

Переxресна активність або її недостатність у однієї або більше сполук цього винаходу стосовно рецептора VEGF може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази рецептора KDR (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1 % BME, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 30: Аналізи експресії й інгібування рецептора Ephrin B4 (EphB4)

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу

стосовно EphB4 може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази B4 рецептори Ephrin (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1 % BME, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\mu$ -32 P-АТФ) і 3

мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 31: Аналізи експресії й інгібування рецептора епідермального фактору росту

(EGFR)

Переxресна активність або її недостатність у однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази EGFR може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази рецептора EGF (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1 % BME, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\mu$ -32P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 32: Аналіз експресії й інгібування зразка KIT

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази KIT може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази KIT (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH7,4, 1 мМ DTT, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\mu$ -32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 33: Аналізи експресії й інгібування RET

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази RET може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази RET (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2,5 мМ DTT, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\mu$ -32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат Abl EAIYAAPFAKKK використовується в якості фосфоорацептора (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 34: Аналізи експресії й інгібування рецептора фактора росту, отриманого із тромбоцитів (PDGFR)

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази PDGFR може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази PDG (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2,5 мМ DTT, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\mu$ -32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат Abl EAIYAAPFAKKK використовується в якості фосфоорацептора (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 35: Аналізи експресії й інгібування FMS-зв'язаної тірозинкінази 3 (FLT-3)

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази FLT-3 може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази FLT-3 (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2,5 мМ DTT, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\mu$ -32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат Abl EAIYAAPFAKKK використовується в якості фосфоорацептора (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні



аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 36: Аналізи експресії й інгібування тірозинкінази рецептора ТЕК (TIE2)

Перехресна активність або її недостатність в одній або більше сполук цього винаходу стосовно кінази TIE2 може бути обмірjувана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази TIE2 (Invitrogen) у зразку, що містить 25 mM HEPES, pH7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 10 mM MnCl<sub>2</sub>, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ  $\mu$ -<sup>32</sup>P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 M розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 37: Аналіз активації й проліферації В-Клітин

Здатність однієї або більше із зазначених сполук інгібувати активацію й проліферацію В-клітин визначається у відповідності зі стандартними способами, відовими в даній галузі. Наприклад, існує аналіз клітинної проліферації *in vitro*, що вимірює метаболічну активність живих клітин. Цей аналіз виконується в 96-лунковому мікротитровальному планшеті з використанням відновлення барвника Аламара синього. Селезінкові В-клітини Balb/c очищають за допомогою градієнта Ficoll-Paque™ PLUS, а потім магнітного поділу клітин з використанням набору для поділу В-клітин MACS (Miletenyi). Клітини поміщають у кількості 90 мкл, 50000 клітин/лунку в середовищі для В-клітин (RPMI+10 % FBS+Penn/Strep+50 мкМ bME+5 mM HEPES). Сполуки, описані в цьому документі, розбавляють у середовищі для В-клітин і додають в об'ємі 10 мкл. Планшети інкубують протягом 30 хвилин при 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub> (кінцева концентрація ДМСО 0,2 %). Потім додають 50 мкл стимулюючого коктейлю для В-Клітин, що містить 10 мкг/мл LPS або 5 мкг/мл антимишачого IgM ослиного F(ab')<sub>2</sub> плюс 2 нг/мл рекомбінантного мишачого IL4 у середовищі для В-Клітин. Планшети інкубують протягом 72 годин при 37°C і 5 % CO<sub>2</sub>. У кожну лунку додають реагент Аламар синій об'ємом 15 мкл, і інкубують планшети протягом 5 годин при 37°C і 5 % CO<sub>2</sub>. Флуоресценцію Аламара синього зчитують при 560Ex/590Em, і розраховують значення IC50 або EC50 за допомогою GraphPad Prism 5.

Приклад 38: Аналіз проліферації пухлинної клітинної лінії

Здатність однієї або більше із зазначених сполук інгібувати проліферацію пухлинної клітинної лінії визначається у відповідності зі стандартними способами, відовими в даній галузі. Наприклад, може бути виконаний аналіз клітинної проліферації *in vitro* для виміру метаболічної активності живих клітин. Цей аналіз виконується в 96-лунковому мікротитровальному планшеті з використанням відновлення барвника Аламара синього. Пухлинні клітинні лінії людини закупають в ATCC (напр., MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3), вирощують до злиття в колбах T75, трипсинізують з 0,25 % трипсину, промивають один раз середовищем для пухлинних клітин (DMEM+10 % FBS), і поміщають на планшет у кількості 90 мкл, 5000 клітин на лунку в середовищі для пухлинних клітин. Сполуки, описані в цьому документі, розбавляють у середовищі для пухлинних клітин і додають в об'ємі 10 мкл. Планшети інкубують протягом 72 годин при 37°C і 5 % CO<sub>2</sub>. У кожну лунку додають реагент Аламар синій об'ємом 10 мкл, і інкубують планшети протягом 3 годин при 37°C і 5 % CO<sub>2</sub>. Флуоресценцію Аламара синього зчитують при 560Ex/590Em, і розраховують значення IC50 за допомогою GraphPad Prism 5.

Приклад 39: Протипухлинна активність *in vivo*

Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути оцінені на панелі моделей пухлин людини й мишей.

Паклітаксел-Резистентні моделі пухлин

1. Клінічно отримана модель карциноми яєчника.

Ця модель пухлини отримана шляхом біопсії пухлини в пацієнта з раком яєчника. У пацієнта взяли біопсію пухлини.

Сполуки, описані в цьому документі, вводили "голим" мишам з моделлю раку, використовуючи графік кожні 2 дні x 5.

2. Ксенотрансплантат карциноми яєчника людини A2780Tax (мутований тубулін)

A2780Tax є паклітаксел-резистентною моделлю карциноми яєчника людини. Її одержують із чутливої родинної лінії A2780 шляхом спільного інкубування клітин з паклітакселем і верапамілом, MDR-реверсируючим агентом. Показано, що механізм її резистентності не пов'язаний з MDR і стосується мутації гена, що кодує білок бета-тубулін.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть вводитися мишам з моделлю раку за графіком кожні 2 дні х 5.

3. Ксенотрансплантат карциноми товстої кишки людини НСТ116/VM46 (стійкий до різних ліків)

5 НСТ116/VM46 є MDR-Резистентною карциномою товстої кишки, отриманої із чутливої родинної лінії НСТ116. In vivo, вирощений в "голих" мишах, НСТ116/VM46 стійко демонструє високу резистентність до паклітакселу.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть вводитися мишам з моделлю раку за графіком кожні 2 дні х 5.

10 5. Мишача модель саркоми M5076

M5076 є мишачою фібросаркомою, що за своєю природою є резистентною до паклітакселу in vivo.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть вводитися мишам з моделлю раку за графіком кожні 2 дні х 5.

15 Одна або більше сполук цього винаходу можуть використовуватися в сполученні з іншими терапевтичними засобами in vivo у ксенотрансплантатах карциноми товстої кишки людини, стійкої до багатьох ліків, НСТ/VM46, або в інших моделях, відомих у даній галузі, включаючи моделі, описані в цьому документі.

Приклад 40: Аналіз стабільності мікросом

20 Стабільність однієї або більше із зазначених сполук визначається у відповідності зі стандартними способами, відомими в даній галузі. Наприклад, стабільність однієї або більше сполук визначається в аналізі in vitro. Зокрема, існує аналіз стабільності мікросом in vitro, що вимірює стабільність однієї або більше із зазначених сполук при взаємодії з мікросомами мишей, пацюків або людини, отриманими з печінки. Реакції мікросом із сполуками виконуються в 1,5 мл пробірці Еппендорфа. Кожна пробірка містить 0,1 мкл 10,0 мг/мл NADPH; 75 мкл 20,0 мг/мл мікросом печінки мишей, пацюків або людини; 0,4 мкл 0,2 М фосфатні буфери й 425 мкл ddH<sub>2</sub>O. Пробірка негативного контролю (без NADPH) містить 75 мкл 20,0 мг/мл мікросом печінки мишей, пацюків або людини; 0,4 мкл 0,2 М фосфатні буфери й 525 мкл ddH<sub>2</sub>O. Реакції ініціюють додаванням 1,0 мкл 10,0 мМ досліджуваної сполуки. Реакційні пробірки інкубують при 37 °С. Зразки об'ємом 100 мкл відбирають у нову пробірку Еппендорфа, що містить 300 мкл холодного метанолу, через 0, 5, 10, 15, 30 і 60 хвилин після початку реакції. Зразки центрифугують при швидкості 15000 об./хв. для видалення білка. Надосадову рідину центрифугованого зразка переносять у нову пробірку. Концентрацію стійкої сполуки після реакції з мікросомами в надосадовій рідині вимірюють рідинною хроматографією/мас-спектрометрією (ЖХ-МС).

35 Приклад 41: Аналіз стабільності в плазмі

Стабільність однієї або більше із зазначених сполук у плазмі визначається у відповідності зі стандартними способами, відомими в даній галузі. Див., напр., Rapid Commun. Mass Spectrom., 10: 1019-1026. Наступна методика є ВЕЖХ-МС/МС аналізом з використанням плазми людини; 40 можуть використовуватися також інші види, включаючи мавп, собак, пацюків і мишей. Перед використанням заморожену, гепаринізовану плазму людини відтають у холодній воді й обертають протягом 10 хвилин при швидкості 2000 об./мін при 4 °С. Задану сполуку додають із 400 мкМ маткового розчину в аліквоту попередньо нагрітої плазми для одержання кінцевого об'єму у зразка 400 мкл (або 800 мкл для визначення періоду напіввиведення), що містить 5 мкМ досліджуваної сполуки й 0,5 % ДМСО. Реакційну суміш інкубують при струшуванні протягом 0 45 хвилин і 60 хвилин при 37 °С або протягом 0, 15, 30, 45 і 60 хвилин при 37 °С для визначення періоду напіввиведення. Реакцію припиняють перенесенням 50 мкл інкубаційної суміші в 200 мкл крижаного ацетонітрилу, суміш перемішують при струшуванні протягом 5 хвилин. Зразки центрифугують при 6000 x g протягом 15 хвилин при 4 °С, і 120 мкл надосадової рідини 50 переносять у чисті пробірки. Потім зразки випарюють до сухості й аналізують по ВЕЖХ-МС/МС.

При необхідності одночасно з досліджуваними сполуками аналізується одна або більше контрольних або еталонних сполук (5 мкМ): одну сполуку, пропоксікаїн, з низькою стабільністю в плазмі, і іншу сполуку, пропантелін, із середньою стабільністю в плазмі.

Зразки відновлюють в ацетонітрилі/метанолі/воді (1/1/2, об./об./об.) і аналізують (ОФ) ВЕЖХ-МС/МС із використанням вибраного моніторингу реакції (ВМР). Пристрій ВЕЖХ складається з бінарного ЖХ насоса з автоматичним пробовідбірником, колонки змішаного режиму, 312, 2 × 20 мМ і градієнтної програми. Галузі піків, що відповідають аналітам, записуються за допомогою ВЕЖХ-МС/МС. Відношення родинної сполуки, що залишилася через 60 хвилин, до кількості, що залишилася у нульовий час, виражений у відсотках, записується як стабільність у плазмі. У випадку визначення часу напіввиведення, час напіввиведення оцінюється за нахилом первісної

лінійної області логарифмічної кривої залежності сполуки, що залишилася, (%) від часу, приймаючи кінетику реакції за кінетику першого порядку.

#### Приклад 42: Хімічна стабільність

Хімічну стабільність однієї або більше заданих сполук визначають у відповідності зі стандартними методиками, відомими в даній галузі. Наступні подробиці представляють типовий спосіб визначення хімічної стабільності заданої сполуки. Буфером за замовчуванням, використовуваним для аналізу хімічної стабільності, є сольовий фосфатний буфер (PBS) при pH 7,4; можуть використовуватися інші придатні буфери. Задану сполуку додають з 100 мкМ маткового розчину в аликвоту PBS (у двох екземплярах) для одержання кінцевого об'єму зразка 400 мкл, що містить 5 мкМ досліджуваної сполуки й 1 % ДМСО (для визначення періоду напіввиведення готується зразок загальним об'ємом 700 мкл). Реакції інкубуються при струшуванні протягом 0 хвилин і 24 годин при 37 °C; для визначення періоду напіввиведення зразки інкубуються протягом 0, 2, 4, 6 і 24 годин. Реакції припиняють негайним додаванням 100 мкл інкубаційної суміші до 100 мкл ацетонітрилу й перемішують на вортексе протягом 5 хвилин. Потім зразки зберігають при -20 °C до проведення аналізу ВЕЖХ-МС/МС. При необхідності контрольна або еталонна сполука, така як хлорамбуцил (5 мкл) аналізується одночасно з досліджуваною сполукою, оскільки ця сполука в значній мірі гідролізується за 24 години. Зразки аналізуються за допомогою (ОВ) ВЕЖХ-МС/МС із використанням вибраного моніторингу реакції (BMP). Пристрій ВЕЖХ складається з бінарного РХ насоса з автоматичним пробовідбірником, колонки змішаного режиму, 312, 2 × 20 мм і градієнтної програми. Області піків, що відповідають аналітам, записуються за допомогою ВЕЖХ-МС/МС. Відношення родинної сполуки, що залишилося через 24 години, до кількості, що залишилися у нульовий час, виражений у відсотках, записується як хімічна стабільність. У випадку визначення часу напіввиведення, час напіввиведення оцінюється за нахилом первісної лінійної області логарифмічної кривої залежності сполуки, що залишилася (%) від часу, приймаючи кінетику реакції за кінетику першого порядку.

#### Приклад 43: Аналіз кінази Akt

Клітини, що містять компоненти шляху Akt/mTOR, включаючи, але не обмежуючись, міобласти L6, клітини B-ALLs, B-Клітини, Т-клітини, клітини лейкозу, клітини кісткового мозку, перетворені клітини р190, позитивні клітини філадельфійської хромосоми (Ph+) і мишачі ембріонні фібробласти, звичайно вирощують у середовищі для вирощування клітин, такий як DMEM, доповненою бичачою ембріональною сироваткою й/або антибіотиками, і вирощують їх до злиття.

Для порівняння дії однієї або більше сполук, описаних у цьому документі, на активацію Akt, зазначені клітини залишають без сироватки на ніч і інкубують з однією або більше сполук, описаних у цьому документі, або близько 0,1 % ДМСО приблизно протягом від 1 хвилини до близько 1 години, а потім стимулюють інсуліном (напр., 100 нм) приблизно протягом від 1 хвилини до близько 1 години. Клітини лізують зіскоблюванням у крижаний лізисний буфер, що містить детергенти, такі як натрію додецилсульфат і інгібітори протеази (напр., PMSF). Після взаємодії клітин з лізисним буфером, розчин швидко обробляють ультразвуком, просвітлюють центрифугуванням, розділяють в SDS-PAGE, переносять на нітроцелюлозу або ПВДФ і піддають імуноблотингу з використанням антитіл до фосфо-Akt S473, фосфо-Akt T308, Akt і в-актину (Cell Signaling Technologies).

Результати показали, що одна або більше сполук цього опису інгібують інсулін-стимульоване фосфорилування Akt на S473. Альтернативно, деякі сполуки, описані в цьому документі, додатково інгібують інсулін-стимульоване фосфорилування Akt на T308. Такий клас сполук може інгібувати Akt більш ефективно, ніж рапаміцин і може бути індикативним для інгібіторів mTORC2 або інгібіторів попередніх кіназ, таких як PI3K або Akt.

#### Приклад 44: Сигналінг кіназ у крові

Сигналінг PI3K/ Akt /mTor вимірюється в клітинах крові за допомогою способу Phosflow (Methods Enzymol. 2007;434:131-54). Перевагою цього способу є те, що це природний аналіз сигнальної клітини, тому може бути виявлена клітинна гетерогенність, а не середня популяція. Це дозволяє виконувати конкурентне розпізнавання сигнальних станів у різних популяціях, певних іншими маркерами. Phosflow також є високо кількісним аналізом. Для аналізу дії однієї або більше сполук, описаних у цьому документі, нефракціоновані спленоцити або одноядерні клітини периферійної крові стимулюють за допомогою анти-CD3 для ініціювання сигналінга рецепторів Т-клітин. Потім клітини фіксують і офарблюють для поверхневих маркерів і внутрішньоклітинних фосфопротейнів. Передбачається, що інгібітори, описані в цьому документі, інгібують анти-CD 3-опосередковане фосфорилування Akt-S473 і S6, тоді як рапаміцин інгібує фосфорилування S6 і підсилює фосфорилування Akt у досліджуваних

умовах.

Аналогічно, аліквоти цільної крові інкубують протягом 15 хвилин з носієм (напр., 0,1 % ДМСО) або інгібіторами кінази в різних концентраціях, а потім додають стимулятор для зшивання рецептора Т-Клітин (TCR) (анти-CD3 із вторинним антитілом) або рецептора В-Клітин (BCR) за допомогою анти-каппа антитіла легкого ланцюга (фрагменти Fab'2). Приблизно через 5 і 15 хвилин зразки фіксують (напр., холодним 4 % параформальдегідом) і використовують для аналізу Phosflow. Для розрізнення Т и В клітин використовують поверхнєве фарбування за допомогою антитіл, спрямованих на маркери клітинної поверхні, які відомі в даній галузі. Потім вимірюється рівень фосфорилування субстратів кіназ, таких як Akt і S6 за допомогою інкубування фіксованих клітин міченими антитілами, специфічними до фосфорильованим ізоформам цих білків. Потім популяції клітин аналізують проточною цитометрією.

Приклад 45: Аналіз утворення колоній

Мишачі клітини кісткового мозку, тільки що перетворені ретровірусом BCR-Abl p190 (у цьому документі згадуються як перетворені клітини p190), поміщають у чашки в присутності різних комбінацій ліків у середовищі метилцелюлози M3630 приблизно на 7 днів з рекомбінантним IL-7 людини приблизно в 30 % сироватці, і підраховують кількість колоній, що утворилися, при візуальному дослідженні під мікроскопом.

Альтернативно, одноклітинні клітини периферійної крові людини одержують від пацієнтів з позитивною (Ph+) і негативною філадельфійською хромосомою (Ph-) при первісному діагнозі або рецидиві. Живі клітини виділяють і збагачують CD19+CD34+ прародичами В клітин. Через ніч культивування в рідкому середовищі, клітини поміщають у чашки в Methocult GF+H4435 (Stem Cell Technologies), доповнені цитокінами (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ліганд Flt3 і еритропоетин) у різних концентраціях відомих хіміотерапевтичних засобів у комбінації із сполуками цього опису. Колонії підраховують під мікроскопом через 12-14 днів. Цей спосіб може використовуватися для перевірки доказів адитивної або синергетичної активності.

Приклад 46: Вплив інгібіторів кінази на лейкозні клітини in vivo

Миша-реципієнт жіночої статі одержала летальну дозу випромінювання з  $\gamma$ -джерела двома дозами з інтервалом близько 4 год. кожний приблизно по 5 Гр. Через 1 годину після другої дози опромінення, миші внутрішньо ввели близько  $1 \times 10^6$  лейкозних клітин (напр., клітини Ph+ людини або миші, або перетворені клітини кісткового мозку p190). Ці клітини вводяться разом із протипроменевою дозою приблизно з  $5 \times 10^6$  нормальних клітин кісткового мозку, отриманих від донорної миші у віці 3-5 тижнів. Реципієнтам давали антибіотики у воді, і щодня контролювали. Мишей, що занедужали приблизно через 14 днів, умертвили, і зібрали лімфоїдні органи для аналізів. Лікування інгібіторами кінази почали приблизно через 10 днів після ін'єкції лейкозних клітин і продовжували щодня до моменту захворювання мишей або максимально приблизно 35 днів після трансплантації. Інгібітори вводили оральним лаважем.

Клітини периферійної крові зібрали приблизно на 10 день (перед лікуванням) і в момент евтаназії (після лікування), обробили міченими анти-hCD4 антитілами й підраховували проточною цитометрією. Цей спосіб може використовуватися для демонстрації того, що синергетичний ефект однієї або більше сполук, описаних у цьому винаході, у комбінації з відомими хіміотерапевтичними засобами значно знижує кількість лейкозних клітин крові в порівнянні з лікуванням тільки відомими хіміотерапевтичними засобами (напр., Глівек) у досліджуваних умовах.

Приклад 47: Лікування волчанки на мишачій моделі

У мишей з недостатньою кількістю інгібуючих рецепторів Fc $\gamma$ RIIb, які перешкоджають сигналіngu PI3K в В-Клітинах, з високої пенетрантністю розвивається волчанка. Нокаутні миші Fc $\gamma$ RIIb (R2KO, Jackson Labs) є валідною моделлю хвороби людини, оскільки деякі пацієнти з волчанкою демонструють знижену експресію функції Fc $\gamma$ RIIb (S. Bolland і J.V. Ravtech 2000. Immunity 12:277-285).

У мишей R2KO розвивається захворювання, подібне волчанці з анти-ядерними антитілами, гломерулонефрит і протеїнурія у віці 4-6 місяців. Для цих експериментів як еталонну сполуку використовують аналог рапаміцина RAD001 (випускається LC Laboratories), що вводиться орально. Показано, що ця сполука полегшує симптоми волчанки в моделі B6.Sle1z.Sle3z (T. Wu et al. J. Clin Invest. 117:2186-2196).

Мишачі моделі волчанки, такі як R2KO, BXSB або MLR/lpr, піддають лікуванню приблизно у віці 2 місяці, протягом близько 2 місяців. Мишам вводять дози: носія, RAD001 у дозуванні близько 10 мг/кг, або сполуки, описані в цьому документі в дозуванні від близько 1 мг/кг до близько 500 мг/кг. Зразки крові й сечі одержують приблизно на всій протязі періоду випробування, і аналізують на антиядерні антитіла (у розведеній сироватці) або концентрацію білка (у сечі). Сироватку також аналізують на антитіла анти-оцднк і анти-дцднк за допомогою

імуноферментного твердофазного аналізу ELISA. Тварин умертвляють на 60 день і збирають тканини для виміру ваги селезінки й захворювання нирок. Гломерулонефрит визначають у сегментах нирок, пофарбованих H&E. Інших тварин досліджують протягом біля двох місяців після припинення лікування, використовуючи такі ж кінцеві точки.

5 Ця модель, прийнята в даній галузі техніки, може використовуватися для демонстрації того, що інгібітори кіназ, описані в цьому документі, придушують або сповільнюють появу симптомів волчанки в мишачих моделях волчанки.

Приклад 48: Аналіз трансплантата кісткового мозку мишей

10 Миша-Реципієнт жіночий статі одержала летальну дозу випромінювання з  $\gamma$ -джерела. Приблизно через 1 год. після дози опромінення миші ввели близько  $1 \times 10^6$  лейкозних клітин з раннього пасажу перетворених культур p190 (напр., як описано в публікації Cancer Genet Cytogenet. 2005 Aug; 161(1):51-6). Ці клітини вводяться разом із протипроменевою дозою приблизно з  $5 \times 10^6$  нормальних клітин кісткового мозку, отриманих від донорної миші віком 3-5 тижнів. Реципієнтам давали антибіотики у воді, і щодня контролювали. Мишей, що занедужали

15 приблизно через 14 днів, вмертвили й зібрали лімфатичні органи для проточної цитометрії й/або магнітного збагачення. Лікування почали приблизно на 10 день і продовжували щодня до початку захворювання в миші, або максимум протягом близько 35 днів після трансплантації. Ліки вводили через оральний шлунковий зонд. У пілотному експерименті визначили дозу хіміотерапевтичного засобу, що не є лікувальним, але сповільнює виникнення лейкозу

20 приблизно на один тиждень або менш; контрольні зразки лікували носієм або лікували хіміотерапевтичним засобом, що попередньо продемонструвало вповільнення, але не вилікування лейкемогенеза в цих моделях (напр., імаїніб у концентрації близько 70 мг/кг двічі в день). Для першої фази використовували клітини p190, експресуючі eGFP, і аналіз після розкриття був обмежений підрахунком процентного вмісту лейкозних клітин у кістковому мозку,

25 селезінці й лімфатичному вузлі за допомогою проточної цитометрії. На другій фазі використовували клітини p190, експресуючі безхвосту форму CD4 людини, і аналіз після розкриття включав магнітне сортування клітин hCD4<sup>+</sup> із селезінки з наступним імуноблотинговим аналізом ключових сигнальних кінцевих точок: p Akt-T308 і S473; pS6 і p4EBP-1. Як контроль для імуноблотингового визначення відсортовані клітини інкубували в

30 присутності або під час відсутності інгібіторів кінази даного опису перед лізисом. Необов'язково, використовували аналіз "Phosflow" для виявлення p Akt-S473 і pS6-S235/236 у клітинах, що дають сигнал hCD4 вище граничних значення, без попереднього сортування. Ці Сигналінгові дослідження є особливо корисними, наприклад, якщо в мишей, підданих лікуванню ліками, не розвивається клінічний лейкоз на 35 день. Будуються діаграми виживання Каплана-Мейера й виконується статистичний аналіз у відповідності зі способами, відомими в даній галузі.

35 Результати клітин p190 аналізуються окремо й разом.

Зразки периферійної крові (100-200 мкл) одержують раз у тиждень від всіх мишей, починаючи з 10 дня безпосередньо до початку лікування. Плазма використовується для виміру

40 концентрації ліки, а клітини аналізуються на маркери лейкозу (eGFP або hCD4) і біомаркери Сигналінга, як описано в цьому документі.

Цей загальний аналіз є відомим у даній галузі й може використовуватися для демонстрації того, що ефективні терапевтичні дозування сполук, описаних у цьому документі, можуть використовуватися для інгібування проліферації лейкозних клітин.

Приклад 49: Аналіз активації В-Клітин, незалежно від Т-Клітин на TNP-фіколі

45 Для дослідження дії сполук цього винаходу на придушення вироблення антитіл, незалежної від Т-клітин, використовувався аналіз активації В-Клітин на TNP-фіколі, як описано в цьому документі. Сполуки цього винаходу розчинили у відповідному носії (напр., 5 % 2-піролідінона, 85 % поліетиленгліколя 400, 10 % Солютора). Сполуки вводили орально приблизно за 1 годину до обробки TNP-Фіколом, мишам у віці 4-10 тижнів. Для вивчення дії сполук цього винаходу на

50 активацію В-Клітин, одну партію мишей згрупували у відповідності з наступною таблицею:

№ групи	Мишей в групі	Введена сполука	Група	Введення антигену в 1 день		Введення сполуки з 1 по 7 день		
				TNP-F	Спосіб	(мг/кг)	Спосіб	Режим
1	4	Носій	Тільки антиген	200 мкл (0,5 мг/мл)	ір	0	Рo	Двічі в день протягом 7 днів
2	8	-	Тільки антиген			0		
3	8	Сполука №7	Контрольна			30		
4	8	Сполука №53	Антиген + сmp			1		
5	8					3		
6	8					10		
7	8					30		
8	8					60		

Чотирьох тварин у групі 1 і вісім тварин у групах 2-7 вмертвили в CO<sub>2</sub> через 2 години після останнього введення сполуки на 7 день. Відразу зібрали кров шляхом серцевої пункції й зберігали при 37 °C протягом 1 год. для згортання, а потім інкубували протягом ночі при 4 °C для скорочення згустків. Наступного дня сироватку зібрали декантацією й центрифугували при 3000 об./хв.мін. протягом 10 хвилин. Потім зібрану сироватку заморозили при -80 °C для наступних аналізів.

Зразки сироватки аналізували на титри антитіл анти-TNP за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу ELISA, як описано в цьому документі. TNP-BSA нанесли на мікротитрувальний планшет Nunc Maxisorb у кількості 100 мкл на лунку в концентрації м 100 мг/мл у фосфатом буферному сольовому розчині (PBS). Планшет Maxisorb інкубували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі, а потім видалили розчин. У кожен лунку додали 200 мкл на лунку буфера, що блокує (напр., 1 % BSA в PBS) і інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Планшет промили один раз об'ємом 200 мкл на лунку 0,05 % розчином Твін-20 в PBS (промивний буфер). У кожен лунку першого стовпчика (1) мікротитрувального планшета додали 1:2 розведену сироватку від кожної миші в буфері, що блокує. Потім сироватку в кожній лунці 1 колонки 3-кратно розбавили в буфері, що блокує, і помістили в колонку 2. Сироватку в кожній лунці 2 колонки 3-кратне розбавили в буфері, що блокує, і помістили в колонку 3. Процедуру повторили по всіх дванадцяти колонках мікротитрувального планшета. Мікротитрувальний планшет інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Сироватку видалили із планшета, а планшет промили три рази промивним буфером. У кожен лунку додали 100 мкл на лунку козячого антимишачого IgG3-HRP, розведеного 1:250 у буфері, що блокує, і інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Антимишачий IgG3-HRP видалили з мікротитрувального планшета, і промили планшет шість разів промивним буфером. Субстрат HRP (200 мкл розчину ABTS+30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+10 мл цитратного буфера) помістили в кожен лунку в кількості 100 мкл на лунку, інкубували 2-20 хвилин у темряві й спектрофотометрично визначили кількість анти-TNP IgG3 при 405 нм. Аналогічно визначили анти-TNP IgM і загальний анти-TNP Ab, використовуючи анти-мишачий IgM-HRP і анти-мишачий Ig-HRP, відповідно.

Результати представлені на фігурі 2, де додатково показано, що при досліджуваних умовах сполуки №7 і №53 демонструють 3,4 і 6, 5-кратне зниження, відповідно, рівня IgG3 у порівнянні з контрольними мишами, обробленими носієм, при рівні дозування 30 мг/кг. На фігурі 2 додатково показане, що сполука №53 демонструє 29, 9-кратне зниження рівня IgG3 у порівнянні з контрольними мишами, обробленими носієм, при рівні дозування 60 мг/кг при досліджуваних умовах.

Приклад 50: Аналіз колаген-індукованого артриту, що розвивається, типу II у пацієнтів

Для вивчення впливу сполук цього винаходу на аутоімунне захворювання артритом, використовували модель колаген-індукованого артриту, що розвивається. Пацієнтам Lewis жіночої статі ввели колагенову ін'єкцію в 0 день. Бичачий колаген типу II приготували у вигляді розчину концентрацією 4 мг/мл в 0,01N оцтовій кислоті. Рівні об'єми колагена й неповного ад'юванта Фрейнда емульгували перемішуванням вручну доти, поки кульки емульгованого матеріалу не стали втримувати свою форму у воді. Кожному гризуну ввели 300 мкл ін'єкції суміші при кожній ін'єкції, розподіляючи по трьох підшкірних точках на спині.

Оральне введення сполуки почали в 0 день і продовжували до 16 дня з носієм (5 % NMP, 85 % ПЕГ 400, 10 % Солютола) або із сполукою цього винаходу в носії або з контрольною

сполукою (напр., метотрексатом) з 12 годинним інтервалом, щодня. Пацюків зважили на 0, 3, 6, 9-17 дні й провели виміри товщини щиколотки на 9-17 день. Виміряли кінцеву масу тіла, а потім умертвили тварин на 17 день. Після евтаназії злили кров і видалили задні лапи й коліна. Потім кров переробили для фармакокінетичних експериментів, а також для аналізу ELISA

5 колагенового антитіла анти-типу II. Задні лапи зважили, а потім законсервували з коліними в 10 % формаліні. Потім лапи й коліна обробили для мікрокопії. Печінку, селезінку й тимус також зважили. Сідничні нерви підготували для гістопатології.

Суглоби колін і лап зафіксували протягом 1-2 днів і декальцінували протягом 4-5 днів. Суглоби щиколоток розрізали в поздовжньому напрямку навпіл, коліна розрізали навпіл уздовж фронтальної площини. Потім суглоби обробили, залили, розділили й офарбили толуїдиновим синім. Кількісну оцінку суглобів виконали у відповідності з наступними критеріями:

Запалення колін і щиколоток

0=Нормальні

1=Мінімальна інфільтрація запальних клітин у синовіальну/навколосуглобну тканину

15 2=Слабка інфільтрація

3=Помірна інфільтрація з помірним набряком

4=Помітна інфільтрація з вираженим набряком

5=Сильна інфільтрація із сильним набряком

Панус щиколоток

20 0=Нормальні

1=Мінімальна інфільтрація пануса в хрящ і субхондральну кістку

2=Слабка інфільтрація (<1/4 великої берцової кістки або предплюсни в крайових зонах)

3=Помірна інфільтрація (від 1/4 до 1/3 великої берцової кістки або невелика частина предплюсни ушкоджені в крайових зонах)

25 4=Помітна інфільтрація (1/2-3/4 великої берцової кістки або предплюсни ушкоджені в крайових зонах)

5=Сильна інфільтрація (>3/4 великої берцової кістки або предплюсни ушкоджені в крайових зонах, сильна деформація загальної конфігурації)

Панус колін

30 0=Нормальні

1=Мінімальна інфільтрація пануса в хрящ і субхондральну кістку

2=Слабка інфільтрація (поширюється на поверхні площею до 1/4 поверхні субхондральної області великої берцової кістки або стегнової кістки)

3=Помірна інфільтрація (поширюється на поверхні площею понад 1/4, але <1/2 поверхні субхондральної області великої берцової кістки або стегнової кістки)

35 4=Помітна інфільтрація (поширюється на поверхні площею від 1/2 до 3/4 великої берцової кістки або стегнової кістки)

5=Сильна інфільтрація (покриває > 3/4 поверхні)

Ушкодження хрящів (щиколотка, виділення на невеликих предплюснах)

40 0=Нормальні

1=Мінімальне=від мінімального до слабого зниження фарбування толуїдинового синього без явної втрати хондроцитів або деструкції колагена

2=Слабке=слабке зниження фарбування толуїдинового синього з осередковою слабкою (поверхневою) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену

45 3=Помірне=помірне зниження фарбування толуїдинового синього із багатоосередковою помірною (глибокої або середньої зони) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагена, більше дрібні предплюсни ушкоджені на 1/2-3/4 глибини

4=Помітне=помітне зниження фарбування толуїдинового синього із багатоосередковою помітною (глибокої й дуже глибокої зони) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагена, 1 або 50 більше невеликих предплюсен мають втрату хряща по всій товщині.

5=Сильне=сильне дифузійне зниження фарбування толуїдинового синього із багатоосередковою сильною (від дуже глибокої до повної) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагена

Ушкодження хрящів (коліно, виділення на стегнових мишелоках)

55 0=Нормальні

1=Мінімальне=від мінімального до слабого зниження фарбування толуїдинового синього без явної втрати хондроцитів або деструкції колагену

2=Слабке=слабке зниження фарбування толуїдинового синього з осередкової слабкої (поверхневої) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагена

60 3=Помірне=помірне зниження фарбування толуїдинового синього із багатоочаговою або

помірної дифузійної (від глибокої до середньої зони) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагена

4=Помітне=помітне зниження фарбування толуїдинового синього із багатоосередковою або помітною дифузійною (від глибокої до дуже глибокої зони) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагена; або одна стегнова поверхня з повною або майже повною втратою

5=Сильне=сильне дифузійне зниження фарбування толуїдинового синього із багатоосередковою сильною (від дуже глибокої до повної) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагена на обох стегнових костях і/або великих берцових костях

Резорбція кістки (щиколотка)

0=Нормальна

1=Мінімальна=невеликі області резорбції, не відразу помітні при слабкому збільшенні, рідкі остеокласти

2=Слабка=більш численні області резорбції, не відразу помітні при слабкому збільшенні, більше часті остеокласти, резорбовано <1/4 великої берцової кістки або предплюсн в крайових зонах

3=Помірна=помітна резорбція медулярного трабекулярного й кортикального шару кістки без ушкодження кортекса по всій товщині, втрата деяких медулярних трабекул, окремі ушкодження при слабкому збільшенні, більше численні остеокласти, ушкоджено від 1/4 до 1/3 великої берцової кістки або предплюсн в крайових зонах

4=Помітна=дефекти кортикального шару кістки по всій товщині, найчастіше з перекручуванням профілю кортикальної поверхні, що залишилася, помітна втрата медулярної кістки, численні остеокласти, ушкоджено від 1/2 до 3-4 великої берцової кістки або предплюсн в крайових зонах

5=Сильна=дефекти кортикального шару кістки по всій товщині, найчастіше з перекручуванням профілю кортикальної поверхні, що залишилася, помітна втрата медулярної кістки, численні остеокласти, ушкоджено >3/4 великої берцової кістки або предплюсн в крайових зонах, сильне перекручування загальної конфігурації

Резорбція кістки (коліно)

0=Нормальна

1=Мінімальна=невеликі області резорбції, не відразу помітні при слабкому збільшенні, рідкі остеокласти

2=Слабка=більш численні області резорбції, певна втрата субхондральної кістки, що зачіпає 1/4 поверхні великої берцової кістки або стегна (медіальної або поперечної)

3=Помірна=помітна резорбція субхондральної кістки, що зачіпає >1/4, але <1/2 поверхні великої берцової кістки або стегна (медіальної або поперечної)

4=Помітна=помітна резорбція субхондральної кістки, що зачіпає  $\geq 1/2$ , але <3/4 поверхні великої берцової кістки або стегна (медіальної або поперечної)

5=Сильна=деформація суглоба в цілому через руйнування, що зачіпає >3/4 поверхні великої берцової кістки або стегна (медіальної або поперечної)

Статистичний аналіз ваги тіла/лапи, параметри лап AUC і гістопатологічні параметри були оцінені з використанням t-тесту Ст'юдента й інших відповідних тестів (ANOVA з повторною перевіркою) при заданому значенні вірогідності 5 %. Відсоток інгібування ваги лап і AUC розраховували по наступній формулі:

% інгібування =  $A - B / A \times 100$

A=Середнє контрольного захворювання - Середнє нормальне

B=Середнє при лікуванні - Середнє нормальне

Результати, представлені на фігурі 3, демонструють вплив сполуки №53 у дозуваннях 10, 30, і 60 мг/кг із інтервалом 12 годин на середній діаметр щиколотки із часом у моделі колаген-індукованого артриту, що розвивається, типу II на пацюках, у досліджуваних умовах. У порівнянні з контрольним зразком з носієм, або з контрольним зразком з метотрексатом, сполуки цього винаходу демонструють значне зниження росту діаметра щиколотки через артрит із часом.

Результати, представлені на фігурі 4, демонструють вплив сполук №7 і №53 на гістопатологію щиколотки в категоріях запалення, Пануса, ушкодження хряща й кісткової резорбції, як описано раніше, у досліджуваних умовах. Результати демонструють значне зниження в одній або більше категорій у результаті дії сполук цього винаходу (тобто сполука №53) у досліджуваних умовах. На фігурі 4 додатково показано, що в концентрації 60 мг/кг існує статистично значуще скорочення у всіх категоріях гістопатології щиколотки для однієї із сполук цього винаходу (тобто сполука №53), у досліджуваних умовах. Це дозволяє припустити, що одна або більше сполук цього винаходу можуть бути придатними для лікування й зменшення



симптомів захворювання артритом.

Результати, представлені на фігурі 5, демонструють вплив сполук №7 і №53 на гістопатологію коліна в досліджуваних умовах. Результати показують доза-залежне зниження гістопатології коліна. Це дозволяє припустити, що одну або більше сполук цього винаходу

можуть бути придатними для лікування й зменшення симптомів захворювання артритом. Результати, представлені на фігурі 6, демонструють вплив сполук №7 і №53 на рівень сироваткового колагена анти-типу II у досліджуваних умовах. Результати додатково показують значне зниження рівня сироваткового колагена анти-типу II при рівнях дозування 10, 20 і 60 мг/кг, для сполука №53, що дозволяє припустити, що одна або більше сполук цього винаходу не тільки можуть бути придатними для лікування й зменшення симптомів захворювання артритом,

але й можуть бути корисними для інгібування самої аутоімунної реакції. Результати, представлені на фігурі 7, демонструють вплив сполуки №7 у дозуваннях 10, 30 і 60 мг/кг із інтервалом 12 годин на середній діаметр щиколотки із часом у досліджуваних умовах. У порівнянні з контрольним зразком з носієм, або з контрольним зразком з метотрексатом, сполуки цього винаходу демонструють зниження росту діаметра щиколотки через артрит у досліджуваних умовах. При випробуванні на такій же моделі, щонайменше, п'ять інших сполук цього винаходу демонструють порівняну або навіть більше високу ефективність.

Приклад 51: Аналіз хронічного колаген-індукованого артриту типу II у пацюків

Для дослідження ефективності сполук цього винаходу залежно від дози при інгібуванні запалень, руйнування хрящів і резорбції кістки 10-денного хронічного колаген-індукованого артриту типу II у пацюків, сполуки орально вводили один раз або двічі в день протягом 6 днів.

Пацюків Lewis жіночий статі анестезували й ввели колагенову ін'єкцію, приготувану й введена так, як описано раніше, в 0 день. На 6 день тварин анестезували й ввели другу ін'єкцію колагена. Вимір товщини нормального (до захворювання) правого і лівого гомілковостопних суглобів виконали на 9 день. На 10-11 день звичайно з'являвся артрит, і пацюків випадковим чином розділили на групи лікування. Рандомізацію виконали після очевидного набрякання гомілковостопного суглоба й появи достатніх доказів двостороннього захворювання.

Після відбору тварин для підготовки до дослідження, почали лікування оральним шляхом. Тваринам давали носій, контроль (Енбрел) або сполуки цього винаходу, двічі в день або один раз у день (BID або QD, відповідно). Дози вводили на 1-6 день в обсязі 2,5 мол/кг (BID) або 5 мол/кг (QD) для оральних розчинів. Пацюків зважили на 1-7 день після утворення артриту, і проводили виміру товщини щиколоток щодня. Кінцеву вагу тіла виміряли на 7 день, і потім тварин вмертвили.

Результати, представлені на фігурі 8, демонструють істотне зниження росту діаметра щиколотки із часом для сполуки №53 при однократному щоденному прийомі в досліджуваних умовах. Результати, представлені на фігурі 9, додатково демонструють істотне зниження росту діаметра щиколотки із часом для сполуки №53 при дворазовому щоденному прийомі в досліджуваних умовах. Це дозволяє припустити, що даний винахід може бути корисним для лікування аутоімунних захворювань, таких як артрит. При випробуванні в такій же моделі, щонайменше п'ять інших сполук цього винаходу демонструють порівняну або навіть більше високу ефективність у порівнянні із сполукою №53.

Приклад 52: Аналіз ад'ювант-індукованого артриту

Інтратекальна катетеризація пацюків

Пацюкам Lewis (200-250 г), анестезованим ізофлураном, імплантували інтратекальний (IT) катетер. Через 6 днів періоду реабілітації, всіх тварин, за винятком тих, у кого виявлені сенсорні або рухові аномалії (менш 5 % від загальної кількості), використовували для експериментів. Для інтратекального введення використовували ін'єкцію 10 мкл ліків або сольового розчину з наступним введенням 10 мкл ізотонічного сольового розчину через катетер.

Ад'ювантний артрит і лікування ліками

Пацюків Lewis імунізували в основі хвоста 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда (CFA) на 0 день, через кілька днів після імплантації катетера (n=6/група). Лікування ліками (напр., одним або більше сполук цього винаходу або носієм) звичайно починали на 8 день і продовжували щодня до 20 дня. Клінічні ознаки артриту звичайно з'являлися на 10 день, і набрякання лап визначали через день шляхом плетизмометрії витиснення води.

Результати, представлені на фігурі 10, по середній зміні об'єму лап при зазначених режимах дозування, демонструють, що при досліджуваних умовах сполуки №53 дає доза-залежне зниження росту середнього об'єму у лап, що було обмірювано в цій системі ад'ювант-індукованої моделі артриту. Результати дозволяють припустити, що одна або більше сполук цього винаходу можуть бути корисними для лікування одного або більше захворювань або станів, описаних у цьому документі.

Результати, представлені на фігурі 11, показують, що сполука №53 не демонструє токсичності або інших побічних реакцій у досліджуваних умовах, що було обмірювано по відсутності втрати ваги.

Приклад 53: Фармакокінетичний аналіз на гризунах

- 5 Для вивчення фармакокінетики сполук цього винаходу партію мишей віком 4-10 тижнів згрупували у відповідності з наступною таблицею.

№ групи	Мишей в групі	Введення сполуки з 1 по 7 день		
		(мг/кг)	Спосіб	Режим
1	3	1	Po	Двічі в день протягом 7 днів
2	3	3		
3	3	10		
4	3	30		
5	3	60		

- 10 Сполуку цього винаходу розчинили у відповідному носії (напр., 5 % 1-метил-2-піролідинона, 85 % поліетиленгліколя 400, 10 % Солютора) і вводили орально з інтервалом 12 годин щодня. Всіх тварин вмертвили в CO<sub>2</sub> через 2 години після останнього введення сполуки. Одразу збрали кров і витримали на льоді для відділення плазми. Плазму відокремили центрифугуванням при швидкості 5000 об./хв. протягом 10 хвилин. Зібрану плазму заморозили для фармакокінетичного визначення.

- 15 Результати повинні показати фармакокінетичні параметри, такі як абсорбція, розподіл, метаболізм, екскреція й токсичність сполук цього винаходу.

Приклад 54: Аналіз Basotest

- 20 Аналіз Basotest виконується з використанням набору реагентів Orpogen Pharma Basotest. Гепаринізовану цільну кров попередньо інкубують з досліджуваною сполукою або розчинником при 37 °C протягом 20 хвилин. Потім кров інкубують зі стимуляційним буфером з аналітичного набору (для реакції первинних клітин), а потім з алергеном (екстракт пилового кліща або трав'яний екстракт) протягом 20 хвилин. Процес дегрануляції припиняють шляхом інкубування зразків крові на льоді. Потім клітини позначають анти-IgE-PE для виявлення базофільних гранулоцитів і анти-gr53-FITC для виявлення gr53 (глікопротеїн, експресований на активованих базофілах).
- 25 Після фарбування червоні кров'яні клітини лізують додаванням лізуючого розчину. Клітини промивають і аналізують проточною цитометрією. Випробування сполук 7 і 53 у цьому аналізі показали, що вони інгібують алерген-індуковану активацію базофільних гранулоцитів у субмікромолярному діапазоні.

- 30 Приклад 55: Комплексне застосування інгібіторів PI3Kδ і агентів, інгібуючих вироблення або активність IgE

- Сполуки цього винаходу можуть давати синергічну або адитивну ефективність при введенні в комбінації з агентами, інгібуючими вироблення або активність IgE. Агенти, інгібуючі вироблення IgE, включають, наприклад, один або більше з TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилоксі-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойні кислоти, рапаміцина, аналогів рапаміцина (тобто рапалогів), інгібіторів TORC1, інгібіторів TORC2, і будь-яких інших сполук, інгібуючих mTORC1 і mTORC2. Агенти, інгібуючі активність IgE, включають, наприклад, анти-IgE антитіла, такі як омалізумаб і TNX-901.

- 40 Одна або більше з досліджуваних сполук, здатних інгібувати PI3Kδ, є ефективними для лікування аутоімунних і запальних захворювань (AID), наприклад, ревматоїдного артриту. Якщо кожна із сполук викликає небажаний рівень вироблення IgE, то її можна вибрати для введення в комбінації з агентом, інгібуючим вироблення IgE або активність IgE. Крім того, введення інгібіторів PI3Kδ або PI3Kδ/γ цього винаходу в комбінації з інгібіторами mTOR також може демонструвати синергію за рахунок посиленого інгібуння шляхи PI3K. Можуть використовуватися різні моделі in vivo і in vitro для визначення впливу такого комплексного лікування на AID, включаючи, не обмежуючись, (а) аналіз вироблення антитіл В-клітин in vitro, (б) аналіз TNP in vivo, і (в) модель колаген-індукованого артриту в гризунів.

(а) Аналіз В-Клітин

- 50 Мишей вмертвили, видалили селезінку, і диспергували крізь нейлонове сито для одержання одноклітинної суспензії. Спленоцити промили (з наступним видаленням еритроцитів за допомогою осмотичного шоку) і інкубували з анти-CD43 і анти-Mac-1 антитіло-кон'югованими мікрогранулами (Miltenyi Biotec). Клітини, пов'язані із гранулами, відокремили від незв'язаних клітин за допомогою магнітного сортувальника клітин. Намагнічена колонка утримує небажані клітини, а інші В-клітини збираються у фільтраті. Очищені В-клітини стимулювали

ліпополісахаридом або анти-CD40 антитілом і інтерлейкіном 4. Стимульовані В-клітини обробили тільки носієм або носієм з інгібіторами P13Kδ цього винаходу, такими як сполука 53 у присутності інгібіторів mTOR, таких як рапаміцин, рапалоги або інгібітори mTORC1/C2 або без них. Результати повинні демонструвати, що в присутності тільки інгібіторів mTOR (напр.,

5 рапаміцина) існує лише невелика або несуттєва дія на реакцію IgG і IgE. Однак у присутності інгібіторів P13Kδ і mTOR, В-клітини повинні демонструвати знижену реакцію IgG у порівнянні з В-Клітинами, обробленими тільки носієм; і В-клітини повинні демонструвати знижену реакцію IgE у порівнянні з В-клітинами, обробленими тільки інгібіторами P13Kδ.

(b) Аналіз TNP

10 Мишей імунізували TNP-фіколом або TNP-KHL і обробили: носієм, інгібітором P13Kδ, наприклад, сполукою 53 цього винаходу, інгібітором mTOR, наприклад, рапаміцином або інгібітором P13Kδ у комбінації з інгібітором mTOR, таким як рапаміцин. Антиген-специфічний сироватковий IgE виміряли за допомогою ELISA з використанням планшетів, покритих TNP-BSA і ізотип-специфічних мічених антитіл. Передбачається, що миші, оброблені тільки інгібітором

15 mTOR демонструють невеликий або незначний вплив на антиген-специфічну реакцію IgG3 і статистично незначуще збільшення реакції IgE у порівнянні з контрольним зразком. Також передбачається, що миші, оброблені інгібітором P13Kδ і інгібітором mTOR, демонструють зниження антиген-специфічної реакції IgG3 у порівнянні з мишами, обробленими тільки носієм. Крім того, миші, оброблені інгібітором P13Kδ і інгібітором mTOR, демонструють зниження реакції

20 IgE у порівнянні з мишами, обробленими тільки інгібітором P13Kδ.

(c) Модель колаген-індукованого артриту в пацюків

Пацюків Lewis жіночої статі анестезували й ввели колагенову ін'єкцію, приготовлену й введена так, як описано раніше, в 0 день. На 6 день тварин анестезували й увели другу ін'єкцію колагена. Вимір товщини нормального (до захворювання) правого і лівого гомілковостопних суглобів виконали на 9 день. На 10-11 день звичайно з'являвся артрит, і пацюків випадковим

25 чином розділили на групи лікування. Рандомізацію виконали після очевидного набрякання гомілковостопного суглоба й появи достатніх доказів двостороннього захворювання.

Після відбору тварин для підготовки до дослідження, почали лікування. Тваринам вводили носій, інгібітор P13Kδ або інгібітор P13Kδ у комбінації з рапаміцином. Дози вводили в 1-6 дні.

30 Пацюків зважили на 1-7 день після утворення артриту, і проводили виміри товщини щиколоток щодня. Кінцева вага тіла виміряли на 7 день і потім тварин вмертвили.

Очікується, що комплексне лікування з використанням інгібітору P13Kδ і рапаміцина забезпечує більш високу ефективність, ніж лікування тільки інгібітором P13Kδ.

Приклад 54: аналіз запалення легенів

35 Сполуки цього винаходу проаналізували з використанням одного або двох аналізів LPS-індукованого запалення легенів і аналізу овальбумін-індукованого запалення легенів.

Для виконання аналізу LPS-індукованого запалення легенів, сполуки вводили орально. Групі вводили тільки носій, а в іншій групі використовували дексаметазон (5 мг/кг) як позитивний контроль. Запалення легенів визначили через 6 годин після інтраназального закапування LPS

40 (10 мкг). Оцінювали наступні параметри: загальну кількість лейкоцитів і кількість нейтрофілів у бронхоальвеолярному лаважі (BAL).

В аналізі овальбумін-індукованого запалення легенів, сполуки вводили орально. Групі вводили тільки носій, а в іншій групі використовували дексаметазон (5 мг/кг) як позитивний контроль. Запалення легенів визначили через 4 дні після 4 послідовних щоденних інтраназальних закапувань овальбуміну. Сполуки вводили через шлунковий зонд за 30 хвилин

45 до кожної проби (4 проби) у зазначених дозах. Оцінювали наступні параметри: загальна кількість лейкоцитів і кількість еозинофілів у бронхоальвеолярному лаважі (BAL).

Приклади результатів представлені на фігурі 15 (LPS-Індукований аналіз) і на фігурі 16 (OVA-Індукований аналіз).

50 Незважаючи на те, що в цьому документі показані й описані кращі варіанти втілення цього винаходу, фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що ці варіанти втілення винаходу представлені лише як приклади. Фахівцеві в даній галузі зрозумілі численні варіанти, зміни й відхилення в рамках цього винаходу. Варто розуміти, що різні альтернативи варіантів втілення цього винаходу, описані в цьому винаході, можуть використовуватися на практиці цього винаходу.

55 Мається на увазі, що наступна формула винаходу визначає границі цього винаходу, і в такий спосіб охоплені способи й структури в цій формулі, а також їхні еквіваленти.

## Перелік послідовностей

&lt;110&gt; ІНТЕЛЛІКІНЕ, ІНК.

&lt;120&gt; ДЕЯКІ ХІМІЧНІ ОБ'ЄКТИ, КОМПОЗИЦІЇ Й СПОСОБИ

130 24250 711 603

&lt;140&gt; PCT/US2010 002020

&lt;141&gt; 2010-07-15

&lt;150&gt; 12/503,776

&lt;151&gt; 2009-07-15

&lt;150&gt; PCT/US09/00038

&lt;151&gt; 2009 01 05

&lt;150&gt; PCT/US09/00042

&lt;151&gt; 2009-01-05

&lt;150&gt; WI 2011,146

&lt;151&gt; 2008-12-05

&lt;150&gt; WI 194,294

&lt;151&gt; 2003 09-26

&lt;150&gt; 61/009,971

&lt;151&gt; 2008-01-04

160 3

&lt;170&gt; Патент у версії 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Штучна послідовність

220

&lt;223&gt; Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

400 1

Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys

1 5 10

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Штучна послідовність

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

&lt;400&gt; 2

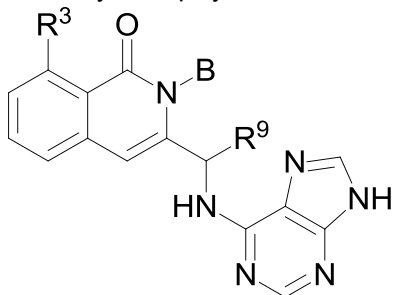
Glu Ile Tyr Gly Glu Phe Lys Lys Lys

1 5

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

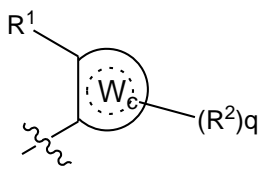
5

## 1. Сполука Формули V-A



Формула V-A

або її фармацевтично прийнятна сіль, де  
B є функціональною групою Формули II:



Формула II

де  $W_c$  є фенілом або циклопропілом;

$R^1$  є гідрогеном,  $C_1$ - $C_6$ алкілом або галогеном;

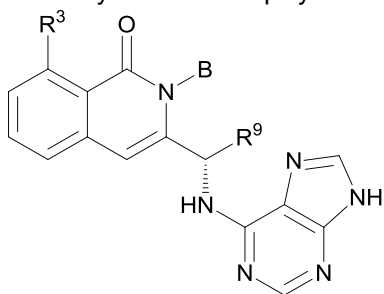
5  $R^2$  є  $C_1$ - $C_6$ алкілом або галогеном;

$q$  дорівнює 0 або 1;

$R^3$  є галогеном;

$R^9$  є гідрогеном або  $C_1$ - $C_6$ алкілом.

2. Сполука за п. 1 Формули V-A2 за п. 1



Формула V-A2

або її фармацевтично прийнятна сіль.

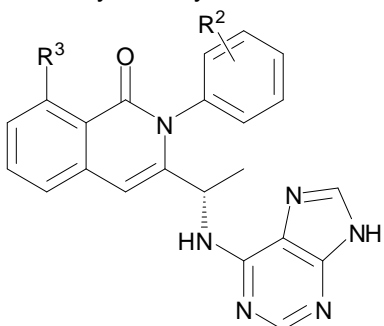
3. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-2, де  $R^3$  є F.

4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-2, де  $R^3$  є Cl.

5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де  $R^9$  є  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ .

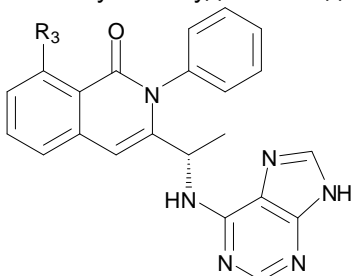
15 6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-5, де  $W_c$  є фенілом або циклопропілом, які заміщені принаймні одним з  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-Cl$  або  $-F$ .

7. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6 Формули



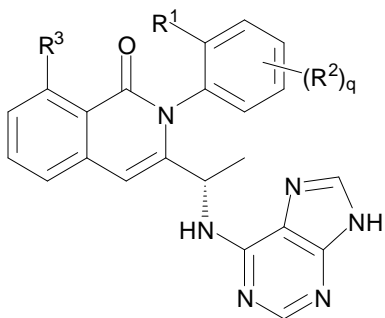
або її фармацевтично прийнятна сіль.

20 8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6 Формули



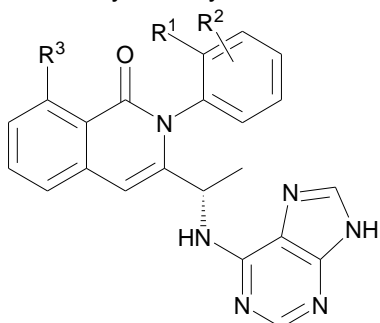
або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6 Формули



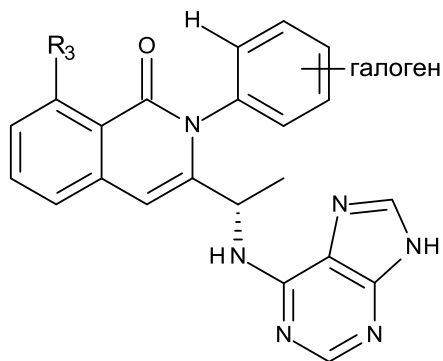
або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6 Формули



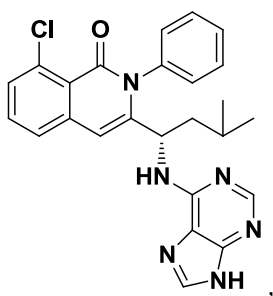
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6 Формули

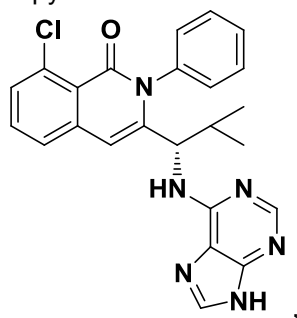


або її фармацевтично прийнятна сіль.

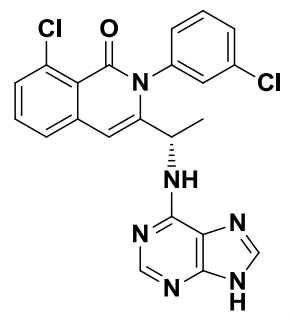
12. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи:



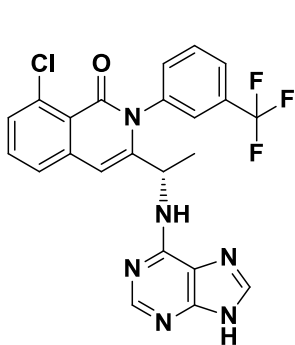
Сполука 363



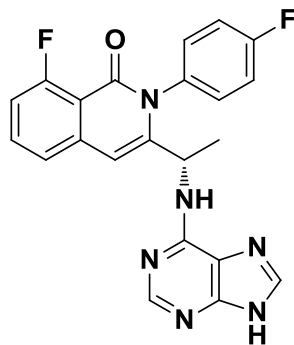
Сполука 364



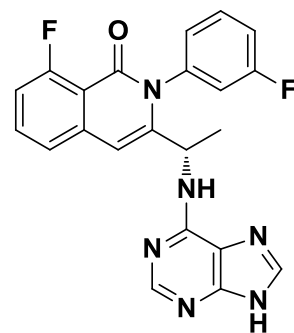
Сполука 365



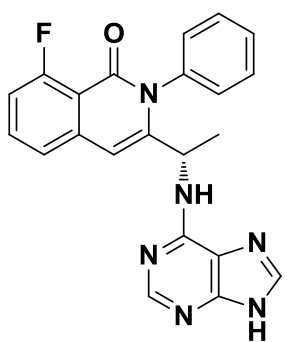
Сполука 366



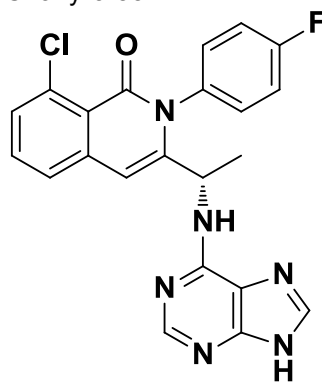
Сполука 332



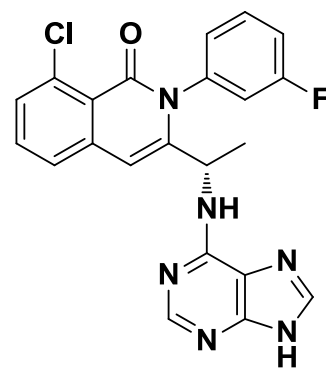
Сполука 331



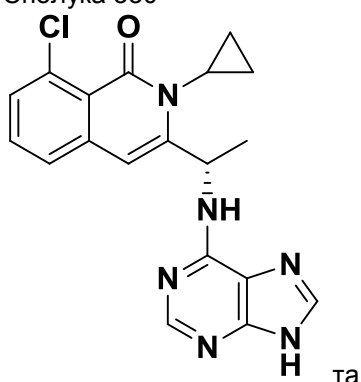
Сполука 330



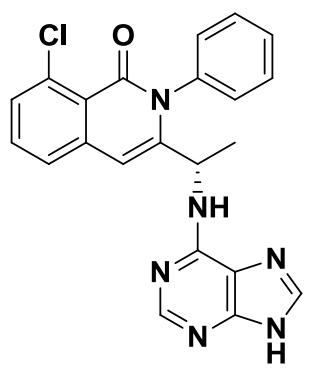
Сполука 329



Сполука 328

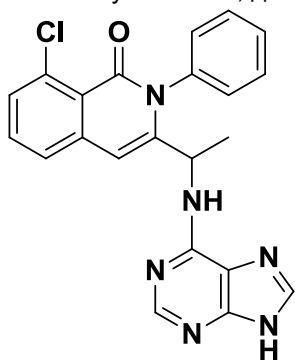


Сполука 270



Сполука 292

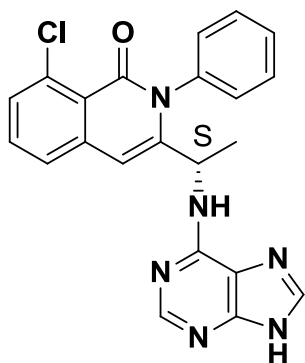
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
13. Сполука за п. 1, де сполука є



(Сполука 237),

або її фармацевтично прийнятна сіль.  
14. Сполука за п. 1, де сполука є

5



(Сполука 292),

або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 1 або 13, де сполука являє собою S-енантіомер з енантіомерною чистотою більше ніж 55 %.

5 16. Сполука за п. 1 або 13, де сполука являє собою S-енантіомер з енантіомерною чистотою більше ніж 80 %.

17. Сполука за п. 1 або 13, де сполука являє собою S-енантіомер з енантіомерною чистотою більше ніж 90 %.

10 18. Сполука за п. 1 або 13, де сполука являє собою S-енантіомер з енантіомерною чистотою більше ніж 95 %.

19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів.

20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 14 або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів.

15 21. Спосіб лікування захворювання у суб'єкта, при якому здійснюють введення суб'єкту сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, за будь-яким одним з пп. 1-20, де захворювання вибране з наступного: рак, кістковий розлад, запальне захворювання, імунне захворювання, хвороба нервової системи, метаболічне захворювання, респіраторне захворювання, тромбоз та хвороба серця.

20 22. Спосіб лікування захворювання у суб'єкта, при якому здійснюють введення суб'єкту сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, за будь-яким одним з пп. 1-20, де захворювання вибране з наступного: астма, емфізема, алергія, дерматит, ревматоїдний артрит, остеоартрит, запальні хвороби кишечника, хронічне обструктивне захворювання легень, псоріаз, розсіяний склероз, розлади, пов'язані з діабетом ускладнення, псоріаз, червоний вовчак, склеродерма, реакція "трансплантат проти хазяїна", рестенозу або атеросклерозу.

23. Спосіб лікування раку у суб'єкта, при якому здійснюють введення суб'єкту сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, за будь-яким одним з пп. 1-20.

24. Спосіб за п. 23, де рак є лейкемією або лімфомою.

30 25. Спосіб за п. 23, де рак вибрано з раку тимуса, раку головного мозку, раку легень, плоскоклітинного раку, раку шкіри, раку очей, ретинобластоми, внутрішньоочної меланому, раку ротової порожнини та ротоглотки, раку сечового міхура, гастрального раку, раку шлунка, раку підшлункової залози, раку молочної залози, раку шиї, раку голови, раку шийки матки, ренального раку, раку нирок, раку печінки, раку яєчників, раку простати, колоректального раку, раку стравоходу, раку яєчок, гінекологічного раку, раку щитовидної залози, раку центральної нервової системи, раку периферичної нервової системи, СНІД-асоційованого раку, саркоми Капоші, мастоцитозу та вірусно-індукованого раку.

35 26. Спосіб за п. 24, де лейкемія вибрана з гострої мієлоїдної лейкемії (AML), гострої лімфоцитозної лейкемії, гострої лімфоцитозної Т-клітинної лейкемії, хронічної лімфоцитозної лейкемії (CLL), волосатоклітинної лейкемії, мієлодисплазії, мієлопроліферативних розладів, хронічного мієлолейкозу (CML), множинної мієломи (MM), мієлодиспластичного синдрому (MDS), лімфотропної лейкемії вірусу людини типу 1 (HTLV-1), гострої лімфобластної В-клітинної лейкемії та раку тучних клітин.

40 27. Спосіб за п. 24, де лімфома вибрана з дифузної В-великоклітинної лімфоми, імунобластної В-клітинної лімфоми, лімфоми малих нерозщеплених клітин, лімфотропної лейкемії/лімфоми вірусу людини типу 1 (HTLV-1), Т-клітинної лімфоми дорослих, лімфоми клітин мантийної зони (MCL), хвороби Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, СНІД-асоційованої лімфоми, периферичної Т-клітинної лімфоми, Т-клітинної лімфоми шкіри, множинної мієломи та фолікулярної лімфоми.

28. Спосіб за п. 21, де запальне або аутоімунне захворювання вибране з наступного:



- (i) бурсит, вовчак, гострий розсіяний енцефаломієліт (ADEM), хвороба Аддісона, антифосфоліпідний синдром (APS), апластична анемія, аутоімунний гепатит, целиакія, хвороба Крона, цукровий діабет (типу 1), синдром Гудпасчера, хвороба Грейвса, синдром Гійєна-Барре (GBS), хвороба Хашімото, запальна хвороба кишечника, червоний вовчак, міастенія гравіс, опсоміоклональний синдром (OMS), неврит зорового нерва, тиреоїдит Орда, остеоартрит, увеоритиніт, пемфігус, поліартрит, первинний біліарний цироз печінки, синдром Рейтера, артеріт Такаюсу, скроневи артеріт, тепла аутоімунна гемолітична анемія, гранулематоз Вегенера, алопеція, хвороба Шагаса, синдром хронічної втоми, вегетативна дистонія, ендометріоз, гнійний гідраденіт, інтерстиціальний цистит, нейроміотонія, саркоїдоз, склеродермія, неспецифічний виразковий коліт, вітиліго, вульводинія, апендицит, артеріт, артрит, блефарит, бронхіоліт, бронхіт, цервіцит, холангіт, холецистит, хоріоамніоніт, коліт, кон'юнктивіт, цистит, дакриoadеналгія, дерматоміозит, ендокардит, ендометрит, ентерит, ентероколіт, епіконділіт, епідидиміт, фасцит, фіброзит, гастрит, гастроентерит, гінгівіт, гепатит, гідраденіт, ілеїт, ірит, ларингіт, мастит, менінгіт, мієліт, міокардит, міозит, нефрит, омфаліт, оофорит, орхіт, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитоніт, фарингіт, плеврит, флєбіт, пневмоніт, проктит, простатит, пієлонефрит, риніту, сальпінгіт, синусит, стоматит, синовіт, тендиніт, тонзиліт, увеїт, вагініт, васкуліт та вульвіт;
- (ii) цілорічний алергійний риніт, мезентерит, акродерматит, запалення шкірних судин, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзема, еритема, попрілості, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, шкірні алергії, важкі алергійні реакції/анафілаксія, алергійний гранулематоз, алергійний кон'юнктивіт, хоріоретиніт, інфекційний кератокон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт, офтальмія немовлят, трахома, очні запалення, блефарокон'юнктивіт, перикороніт, ринофарингіт, сіаладеніт, запалення кістково-м'язової системи, набута хвороба Стілла, хвороба Бехчета, хондрокальциноз, дактиліт, синдром Фелті, подагра, інфекційні артрити, хвороба Лайма, запальний остеоартроз, періартрит, вірусна інфекція ріки Росс, гострий респіраторний дистрес-синдром, гострий бронхіт, гострий синусит, алергійний риніт, астма, важка рефрактерна астма, плеврит, сезонний алергійний риніт, астматичний статус, трахеобронхіт, серозит, оптиконевромієліт, вірус поліомієліту, синдром Алпорта, баланіт, орхоепідидиміс, фокальне сегментарне порушення, гломерулосклероз, гломерулонефрит, IgA-нефропатії (хвороба Бергера), орхіт, параметрит, запалення тазових органів, пієліт, пієлоцистит, пієлонефрит, гіперурикемія, аортит, артеріт, хілоперикардит, синдром Дресслера, ендартеріт, екстракраніальний скроневи артеріт, ВІЛ-асоційований артеріт, внутрішньочерепний скроневи артеріт, хвороба Кавасаки, лімфангіофлєбіт, хвороба Мондора та періартеріт;
- (iii) запалення тонкої кишки, мукозит, неалкогольний стеатогепатит, невірусний гепатит, аутоімунний панкреатит, перигепатит, паучит, псевдомембранозний коліт, ректосигмоїдит, сальпінгоперитоніт, сигмоїдит, стеатогепатит, синдром Черджа-Стросса, виразковий проктит, синдром подразненої кишки, шлунково-кишкові запалення, гострий ентероколіт, анусит, некроз Балсера, дивертикуліт, ентерогепатит, еозинофільний езофагіт, езофагіт, геморагічний ентерит вірусної інфекції гепатиту, гепатохолангіт, гіпертрофічний гастрит, хвороба ілеоцекальної ділянки, хвороба Бехтерева, ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, псоріаз, псоріатичний артрит, вовчак (шкірний/системний/нефрит), СНІД, агамаглобулінемія, комплекс, пов'язаний зі СНІДом, хвороба Брутона, синдром Чедіака Хігасі, загальний варіабельний імунodefіцит, синдром Ді Георге, дисамаглобулінемія, дефіцит імунoglobulinу, синдром Джоба, синдром Незелофа, бактерицидний розлад фагоцитів, синдром Віскотта Олдрича, аспленія, слоновість, гіперспленізм, лімфаденопатія, лімфедема, лімфоцеле, синдром Нонні Мілроя Межа, хвороба селезінки, спленомегалія, тимома, хвороба тимуса, периваскуліт, флєбіт, плевроперикардит, вузликовий поліартеріт, тромбангіїт, облітеруючий тромбангіїт, тромбоендокардит, тромбофлєбіт та хронічне обструктивне захворювання легенів (CORD).
29. Спосіб за п. 21, де запальне або аутоімунне захворювання є астмою.
30. Спосіб за п. 21, де запальне або аутоімунне захворювання є ревматоїдним артритом.
31. Спосіб за п. 21, де медикамент призначений для застосування в ефективній кількості для полегшення одного або більше симптомів, пов'язаних з ревматоїдним артритом, де зазначене полегшення вибране з одного або декількох з наступного: зниження набрякання суглобів, зниження сироваткових рівнів антиколагену, зниження резорбції кістки, зменшення ушкодження хряща, зниження пануса та зменшення запалення.
32. Спосіб за будь-яким з пунктів 21-31, де медикамент застосовують в комбінації з одним або декількома іншими терапевтичними агентами.
33. Спосіб за п. 32, де другий терапевтичний агент є хіміотерапевтичним агентом.

34. Спосіб за п. 33, де хіміотерапевтичний агент вибраний з мітотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної реакції, антигормонів, інгібіторів ангиогенезу, антиандрогенів, азиридинів, етиленімінів, метиламеламінів, азотистих іпритів, нітрозосечовин, антиметаболітів, аналогів фолієвої кислоти, аналогів пурину, підкріплювачів фолієвої кислоти, таксанів, антигормональних засобів, які регулюють або інгібують дію гормонів на пухлині, антиестрогенів, антиандрогенів, агоністів LHRH, фотодинамічної терапії, алкілсульфонатів, триазенів, сполук, що містять платину, алкалоїдів барвінку, аксоїдів, епіподофілінів, інгібіторів DHFR, інгібіторів дегідрогенази IMP, інгібіторів рибонуклеотидредуктази, аналогів урацилу, аналогів цитозину, аналогів вітаміну D, інгібіторів ізопреніляції, дофамінергічних нейротоксинів, інгібіторів клітинного циклу, інгібіторів MDR, інгібіторів  $\text{Ca}^{2+}$  АТФази, інгібіторів тирозинкінази, інгібіторів протеасоми та інгібіторів mTOR.
35. Спосіб за п. 33, де хіміотерапевтичні засоби вибрано з наступної групи, що містить: іматиніб, бортезоміб, бікалутамід, адриаміцин, тіотепу, бусульфан, імпросульфан, піпосульфан, бензодопу, карбоквон, метуредопу, уредопу, альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфамід, триметиллоломеламін, хлорамбуцил, хлорнафазин, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміну гідрохлорид оксид, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урациловий іприт, хлорзотоцин, фотемустин, німустин, ранімустин, антибіотики, такі як аклациномізини, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, калікеаміцин, карабіцин, карміноміцин, карцинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, мікофенольна кислота, ногаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, потфіроміцин, пуроміцин, келаміцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, 5-флуорурацил (5-FU), деноптерин, птероптерин, триметрексат, анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксіуридин, доксифуридин, еноцитабін, флоксуридин, калустерон, дромостанолону пропіонат, епітостанол, мепітостан, тестолактон, аміноглютетимід, мітотан, трилостан, фролінова кислота, ацеглатон, альдофосфаміду глікозид, амінолевулінова кислота, амзакрин, бестрабуцил, бісантрен, едатраксат, дефофамін, демеколцин, діазикон, елфомітин, еліптинію ацетат, етоглуцид, нітрат галію, гідрокисечовина, лентинан, лонідамін, мітокуазон, мопідамол, нітракрин, пентостатин, фенамет, пірарубіцин, подофілінова кислота, 2-етилгідразид, прокарбазин, PSK™, разоксан, сизофіран, спірогерманій, тенуазонова кислота, триазиквон, 2,2',2"-трихлортриетиламін, уретан, віндезин, дакарбазин, маномустин, мітобронітол, мітолактол, піпоброман, гацитозин, арабінозид ("Ara-C"), паклітаксел, доцетаксел, ретинова кислота, еспераміцини, капецитабін, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон, тореміфену флутамід, нілутамід, лейпролід, гозерелін, гемцитабін, 6-тіогуанін, меркаптопурин, цисплатин, карбоплатин, вінбластин, платина, мітоміцин С, мітоксантрон, вінкристин, вінорельбін, навельбін, новантрон, теніпозид, дауноміцин, аміноптерин, кселода, ібандронат, камптотецин-11 (CPT-11), інгібітор топоізомерази RFS 2000, дифлуорметилорнітин (ДМФО), тамоксифен, ралоксифен, мегестрол, лейпролід, флутамід, вертопорфін (BPD-MA), фталоціанін, фотосенсибілізатор Рс4, деметоксигіпокрелін А (2BA-2-DMHA), кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), треосульфан, темозоломід, оксаліплатин, DHA-паклітаксел, таксопрексин, PG-паклітаксел, паклітакселу поліглумекс, СТ-2103, XYOTAX, ANG1005, паклітаксел-ЕС-1, глюкозосполучений паклітаксел, етопозид, етопозиду фосфат, топотекан, 9-амінокамптотецин, камптоїринотекан, іринотекан, криснатол, мітоміцин С, метотрексат, дихлорметотрексат, едатрексат, тіазофуридин, рибавірин, EICAR, дефероксамін, 5-фторурацил (5-FU), ратитрексед, тегафурацил, цитозинарабінозид, флударабін, меркаптопурин, тіогуанін, EB 1089, CB 1093, KN 1060, ловастатин, іон 1-метил-4-фенілпіримідинію, стауроспорин, актиноміцин D, блеоміцин A2, блеоміцин B2, пепломіцин, пегільований ліпосомальний доксорубіцин, пірарубіцин, зорубіцин, верапаміл, тапсигаргін, талідомід, леналідомід, акситиніб (AG013736), босутиніб (SKI-606), цедираніб (Рецентин™, AZD2171), дазатиніб (Сприцел®, BMS-354825), ерлотиніб (Тарцева®), гефїтиніб (Іресса®), лапатиніб (Тикерб®, Тиверб®), лестауртиніб (СЕР-701), нератиніб (HKI-272), нілотиніб (Тасигна®), семаксаніб (семаксиніб, SU5416), сунїтиніб (Сутент®, SU11248), тоцераніб (Паладіа®), вандетаніб (Зактима®, ZD6474), ваталаніб (РТК787, РТК/ZK), трастузумаб (Герцептин®), бевацизумаб (Авастин®), ритуксимаб (Ритуксан®), цетуксимаб (Ербітукс®), панїтумумаб (Вектибікс®), ранїбізумаб (Люцентис®), сорафеніб (Нексавар®), еверолімус (Афїнітор®), алемтузумаб (Кемпас®), гемтузумабу озогаміцин (Мілотарг®), темсиролімус (Торисел®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довітінїбу лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (Товок™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (Варгатеф®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тивозаніб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 і/або XL228, рапаміцин,

темсиролімус (CCI-779), ридафоролімус, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) і OSI-027 (OSI), облімерсен, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамід, преднізолон, дексаметазон, кампатецин, плікаміцин, аспарагіназа, метоптерин, порфіроміцин, мелфалан, лейрозидин, лейрозин, трабектедин, дискодермолід, гексаметил та меламін.

36. Спосіб за п. 32, де другий терапевтичний агент вибраний з:

- (i) агента, що інгібує вироблення або активність IgE,
- (ii) протизапального засобу,
- (iii) антикоагулянту,
- (iv) біотерапевтичного агента,
- (v) агента антиангіогенезу,
- (vi) сечогінного засобу,
- (vii) гормону або терапевтичного пептиду або білка, і
- (viii) променевої терапії.

37. Спосіб за п. 36, де

- (i) агент, що інгібує вироблення або активність IgE, вибраний з TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойної кислоти, рапаміцину, аналогів рапаміцину, інгібіторів TORC1, інгібіторів TORC2, анти-IgE антитіл, омалізумабу та TNX-901;
- (ii) нестероїдний протизапальний засіб вибраний з ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену, напроксену, індометацину, набуметону, толметину, кортикостероїду, преднізону, хлорохіну та гідроксихлорохіну;
- (iii) антикоагулянт вибраний з аспіріну, гепарину та кумадину;
- (iv) біотерапевтичний агент вибраний з фактора некрозу пухлини, інтерферону  $\alpha$ , інтерферону  $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, GM-CSF, герцептину (трастузумаб), T-DM1, бевацизумабу, цетуксимабу, панітумумабу, ритуксимабу та тозитумумабу;
- (v) агент антиангіогенезу вибраний з метапротеренолу, фенілефрину, фенілпропаноламіну, пірбутеролу, репротеролу, римітеролу, сальбутамолу, сальметеролу, тербуталіну, ізоетарину, толубутеролу, орципреналіну та (-)-4-аміно-3,5-дихлор- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-піридиніл)етокси]гексил]аміно]метил]бензолметанолу;

(vi) сечогінний засіб вибраний з амілориду, антихолінергічних засобів, іпратропію, атропіну та окситропію;

(vii) гормон або терапевтичний пептид або білок вибраний з кортизону, гідрокортизону, преднізолону, ксантинів, амінофіліну, холіну теофілілату, лізину теофілілату, теофіліну, інсуліну та глюкагону; або

(viii) променева терапія вибирається з терапії зовнішніми променями, внутрішньої променевої терапії, випромінювання джерел, що імплантуються, стереотактичної радіохірургії, системної променевої терапії, радіотерапії та постійної або тимчасової інтерстиціальної брахітерапії.

38. Спосіб за п. 32, де другий терапевтичний агент є терапевтичним антитілом.

39. Спосіб за п. 38, де терапевтичне антитіло є анти-CD20 антитілом.

40. Спосіб за п. 38, де терапевтичне антитіло вибране з цетуксимабу, панітумумабу, трастузумабу, ритуксимабу, тозитумумабу, алемтузумабу, бевацизумабу та гемтузумабу.

41. Спосіб лікування захворювання у суб'єкта, при якому здійснюють введення суб'єкту сполуки за п. 13 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку за п. 13 або її фармацевтично прийнятну сіль, де захворювання вибране з наступного: рак, кістковий розлад, запальне захворювання, імунне захворювання, хвороба нервової системи, метаболічне захворювання, респіраторне захворювання, тромбоз та хвороба серця.

42. Спосіб лікування захворювання у суб'єкта, при якому здійснюють введення суб'єкту сполуки за п. 14 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку за п. 14 або її фармацевтично прийнятну сіль, де захворювання вибране з наступного: рак, кістковий розлад, запальне захворювання, імунне захворювання, хвороба нервової системи, метаболічне захворювання, респіраторне захворювання, тромбоз та хвороба серця.

43. Спосіб лікування раку у суб'єкта, при якому здійснюють введення суб'єкту сполуки за будь-яким одним з пп. 13 або 14 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку за будь-яким одним з пп. 13 або 14 або її фармацевтично прийнятну сіль.

44. Спосіб за п. 43, де рак є лейкомією або лімфомою.

45. Спосіб за п. 43, де рак вибрано з: раку тимуса, раку головного мозку, раку легенів, плоскоклітинного раку, раку шкіри, раку очей, ретинобластоми, внутрішньоочної меланоми, раку ротової порожнини та ротоглотки, раку сечового міхура, гастрального раку, раку шлунка, раку підшлункової залози, раку молочної залози, раку шиї, раку голови, раку шийки матки,

ренального раку, раку нирок, раку печінки, раку яєчників, раку простати, колоректального раку, раку стравоходу, раку яєчок, гінекологічного раку, раку щитовидної залози, раку центральної нервової системи, раку периферичної нервової системи, СНІД-асоційованого раку, саркоми Капоші, мастоцитозу та вірусно-індукованого раку.

5 46. Спосіб за п. 44, де лейкемія вибрана з гострої мієлоїдної лейкемії (AML), гострої лімфоцитозної лейкемії, гострої лімфоцитозної Т-клітинної лейкемії, хронічної лімфоцитозної лейкемії (CLL), волосатоклітинної лейкемії, мієлодисплазії, мієлопроліферативних розладів, хронічного мієлолейкозу (CML), множинної мієломи (MM), мієлодиспластичного синдрому (MDS), лімфотропної лейкемії вірусу людини типу 1 (HTLV-1), гострої лімфобластної В-клітинної лейкемії та раку тучних клітин.

10 47. Спосіб за п. 44, де лімфома вибрана з дифузної В-великоклітинної лімфоми, імунобластної В-клітинної лімфоми, лімфоми малих нерозщеплених клітин, лімфотропної лейкемії/лімфоми вірусу людини типу 1 (HTLV-1), Т-клітинної лімфоми дорослих, лімфоми клітин мантийної зони (MCL), хвороби Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, СНІД-асоційованої лімфоми, периферичної Т-клітинної лімфоми, Т-клітинної лімфоми шкіри, множинної мієломи та фолікулярної лімфоми.

15 48. Спосіб за п. 44, де лейкемія вибрана з хронічної лімфоцитозної лейкемії.

49. Спосіб за п. 44, де лімфома вибрана з неходжкінської лімфоми.

50. Спосіб за п. 44, де лімфома вибрана з дифузної В-великоклітинної лімфоми.

51. Спосіб за п. 44, де лімфома вибрана з лімфоми клітин мантийної зони.

20 52. Спосіб за п. 44, де лімфома вибрана з Т-клітинної лімфоми дорослих.

53. Спосіб за будь-яким з пунктів 41-52, де медикамент застосовують в комбінації з одним або декількома іншими терапевтичними агентами.

54. Спосіб за п. 53, де другий терапевтичний агент є хіміотерапевтичним агентом.

25 55. Спосіб за п. 54, де хіміотерапевтичний агент вибраний з мітотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної реакції, антигормонів, інгібіторів ангиогенезу, антиандрогенів, азиридинів, етиленімінів, метиламеламінів, азотистих іпритів, нітрозосечовин, антиметаболітів, аналогів фолієвої кислоти, аналогів пурину, підкріплювачів фолієвої кислоти, таксанів, антигормональних засобів, які регулюють або інгібують дію гормонів на пухлини, антиестрогенів, антиандрогенів, агоністів LHRH, фотодинамічної терапії, алкілсульфонатів, триазенів, сполук, що містять платину, алкалоїдів барвінку, таксоїдів, епіподофілінів, інгібіторів DHFR, інгібіторів дегідрогенази IMP, інгібіторів рибонуклеотидредуктази, аналогів урацилу, аналогів цитозину, аналогів вітаміну D, інгібіторів ізопреніляції, дофамінергічних нейротоксинів, інгібіторів клітинного циклу, інгібіторів MDR, інгібіторів  $Ca^{2+}$  АТФази, інгібіторів тирозинкінази, інгібіторів протеасоми та інгібіторів mTOR.

35 56. Спосіб за п. 54, де хіміотерапевтичні засоби вибрано з наступної групи, що містить: іматиніб, бортезоміб, бікалутамід, адріаміцин, тіотепу, бусульфан, імпротульфан, піпосульфан, бензодопу, карбоквон, метуредопу, уредопу, альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфамід, триметилломеламін, хлорамбуцил, хлорнафазин, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміну гідрохлорид оксид, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урациловий іприт, хлорзотоцин, фотемустин, німустин, ранімустин, антибіотики, такі як аклациномізини, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, калікеаміцин, карабіцин, карміноміцин, карцинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, мікофенольна кислота, ногаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, потфіроміцин, пуроміцин, келаміцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин, 5-флуорурацил (5-FU), деноптерин, птероптерин, триметрексам, анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксіуридин, доксифуридин, еноцитабін, флоксуридин, калустерон, дромостанолону пропіонат, епітостанол, мепітостан, тестолактон, аміноглютетимід, мітотан, трилостан, фролінова кислота, ацеглатон, альдофосфаміду глікозид, амінолевулінова кислота, амзакрин, бестрабуцил, бісантрен, едатраксам, дефосфамін, демеколцин, діазикон, елфомітин, еліптінію ацетат, етоглуцид, нітрат галію, гідроксисечовина, лентинан, лонідамін, мітокуазон, мопідамол, нітракрин, пентостатин, фенамет, пірарубіцин, подофілінова кислота, 2-етилгідразид, прокарбазин, PSK™, разоксан, сизофіран, спірогерманій, теназонова кислота, триазиквон, 2,2',2"-трихлортриетиламін, уретан, віндезин, дакарбазин, маномустин, мітобронітол, мітолактол, піпоброман, гацитозин, арабінозид ("Ara-C"), паклітаксел, доцетаксел, ретинова кислота, еспераміцини, капецитабін, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон, тореміфену флутамід, нілутамід, лейпролід, гозерелін, гемцитабін, 6-тіогуанін, меркаптопурин, цисплатин, карбоплатин, вінбластин, платина, мітоміцин С, мітоксантрон, вінкрисин, вінорельбін, навельбін, новантрон, теніпозид, дауноміцин, аміноптерин,

- кселода, ібандронат, камптотецин-11 (CPT-11), інгібітор топоізомерази RFS 2000, дифлуорметилорнітин (ДМФО), тамоксифен, ралоксифен, мегестрол, лейпролід, флутамід, вертопорфін (BPD-MA), фталоціанін, фотосенсибілізатор Pc4, деметоксигіпокселін А (2BA-2-DMHA), кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), треосульфат, темозоломід, оксаліплатин, ДНА-паклітаксел, таксопрексин, РG-паклітаксел, паклітакселу поліглумекс, СТ-2103, XYOTAX, ANG1005, паклітаксел-ЕС-1, глюкозосполучений паклітаксел, етопозид, етопозиду фосфат, топотекан, 9-амінокамптотецин, камптоїринотекан, іринотекан, криснатол, мітоміцин С, метотрексат, дихлорметотрексат, едотрексат, тіазофуридин, рибавірин, EICAR, дефероксамін, 5-фторурацил (5-FU), ратитрексед, тегафурацил, цитозинарабінозид, флударабін, меркаптопурин, тіогуанін, EB 1089, CB 1093, KH 1060, ловастатин, іон 1-метил-4-фенілпіримідинію, стауроспорин, актиноміцин D, блеоміцин A2, блеоміцин B2, пепломіцин, пегільований ліпосомальний доксорубіцин, пірарубіцин, зорубіцин, верапаміл, тапсигаргін, талідомід, леналідомід, акситиніб (AG013736), босутиніб (SKI-606), цедираніб (Рецентин™, AZD2171), дазатиніб (Сприцел®, BMS-354825), ерлотиніб (Тарцева®), гефітиніб (Іресса®), лапатиніб (Тикерб®, Тиверб®), лестауртиніб (CEP-701), нератиніб (HKI-272), нілотиніб (Тасигна®), семаксаніб (семаксиніб, SU5416), сунітиніб (Сутент®, SU11248), тоцераніб (Паладіа®), вандетаніб (Зактима®, ZD6474), ваталаніб (PTK787, PTK/ZK), трастузумаб (Герцептин®), бевацизумаб (Авастин®), ритуксимаб (Ритуксан®), цетуксимаб (Ербітукс®), панітумумаб (Вектибікс®), ранібізумаб (Люцентис®), сорафеніб (Нексавар®), еверолімус (Афінитор®), алемтузумаб (Кемпас®), гемтузумабу озогаміцин (Мілотарг®), темсиролімус (Торисел®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довітинібу лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (Товок™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (Варгатеф®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тивозаніб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 і/або XL228, рапаміцин, темсиролімус (CCI-779), ридафоролімус, AP23573 (Аріад), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) і OSI-027 (OSI), облімерсен, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамід, преднізолон, дексаметазон, кампатецин, плікаміцин, аспарагіназа, метоптерин, порфіроміцин, мелфалан, лейрозидин, лейрозин, трабектедин, дискодермолід, гексаметил та меламін, або фармацевтично прийнятна сіль.
57. Спосіб за п. 53, де другий терапевтичний агент вибраний з:
- (i) агента, що інгібує вироблення або активність IgE,
  - (ii) протизапального засобу,
  - (iii) антикоагулянту,
  - (iv) біотерапевтичного агента,
  - (v) агента антиангіогенезу,
  - (vi) сечогінного засобу,
  - (vii) гормону або терапевтичного пептиду або білка, і
  - (viii) променевої терапії.
58. Спосіб за п. 57, де
- (i) агент, що інгібує вироблення або активність IgE, вибраний з TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойної кислоти, рапаміцину, аналогів рапаміцину, інгібіторів TORC1, інгібіторів TORC2, анти-IgE антитіл, омалізумабу та TNX-901;
  - (ii) нестероїдний протизапальний засіб вибраний з ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену, напроксену, індометацину, набуметону, толметину, кортикостероїду, преднізону, хлорохіну та гідроксихлорохіну;
  - (iii) антикоагулянт вибраний з аспірину, гепарину та кумадину;
  - (iv) біотерапевтичний агент вибраний з фактора некрозу пухлини, інтерферону α, інтерферону γ, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, GM-CSF, герцептину (трастузумаб), Т-DM1, бевацизумабу, цетуксимабу, панітумумабу, ритуксимабу та тозитумумабу;
  - (v) агент антиангіогенезу вибраний з метапротеренолу, фенілефрину, фенілпропаноламіну, пірбутеролу, репротеролу, римітеролу, сальбутамолу, сальметеролу, тербуталіну, ізетарину, толубутеролу, орципреналіну та (-)-4-аміно-3,5-діхлор-α-[[[6-[2-(2-піридиніл)етоксигексил]аміно]метил]бензолметанолу];
  - (vi) сечогінний засіб вибраний з амілориду, антихолінергічних засобів, іпратропію, атропіну та окситропію;
  - (vii) гормон або терапевтичний пептид або білок вибраний з кортизону, гідрокортизону, преднізолону, ксантинів, амінофіліну, холіну теофілілату, лізину теофілілату, теофіліну, інсуліну та глюкагону; або

(viii) променева терапія вибирається з терапії зовнішніми променями, внутрішньої променевої терапії, випромінювання джерел, що імплантуються, стереотактичної радіохірургії, системної променевої терапії, радіотерапії та постійної або тимчасової інтерстиціальної брахітерапії.

59. Спосіб за п. 53, де другий терапевтичний агент є терапевтичним антитілом.

5 60. Спосіб за п. 59, де терапевтичне антитіло є анти-CD20 антитілом.

61. Спосіб за п. 59, де терапевтичне антитіло вибране з цетуксимабу, панітумумабу, трастузумабу, ритуксимабу, тозитумумабу, алемтузумабу, бевацизумабу та гемтузумабу.

62. Спосіб за п. 61, де терапевтичне антитіло є ритуксимабом.

63. Спосіб за п. 54, де хіміотерапевтичний агент є азотистим іпритом.

10 64. Спосіб за п. 54, де хіміотерапевтичний агент є хлорамбуцилом.

65. Спосіб за п. 41 або п. 42, де захворювання є запальним захворюванням або імунним захворюванням.

66. Спосіб за п. 65, де запальне або імунне захворювання є ревматоїдним артритом.

67. Спосіб за п. 41 або п. 42, де захворювання є респіраторним захворюванням.

15 68. Спосіб за п. 67, де респіраторне захворювання є астмою.

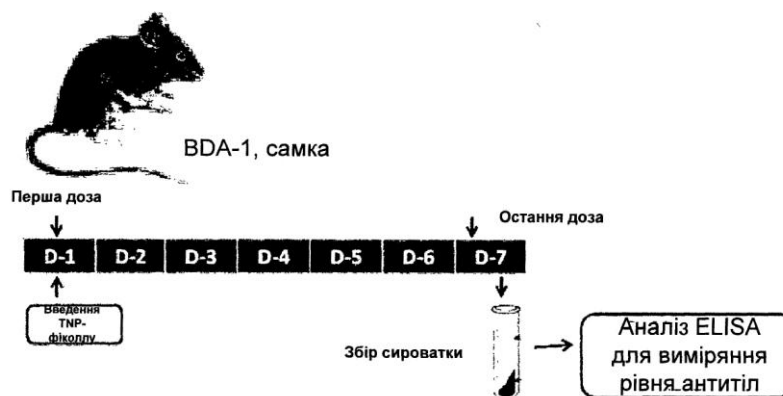
69. Спосіб лікування ревматоїдного артриту у суб'єкта, при якому здійснюють введення суб'єкту сполуки за п. 14 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку за п. 14 або її фармацевтично прийнятну сіль.

20 70. Спосіб лікування астми у суб'єкта, при якому здійснюють введення суб'єкту сполуки за п. 14 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку за п. 14 або її фармацевтично прийнятну сіль.

71. Спосіб інгібування фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3-кінази) у клітині, при якому здійснюють контактування вказаної клітини із сполукою за будь-яким одним з пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятною сіллю, або фармацевтичною композицією за будь-яким з пп. 19 та 20.

Фігура 1

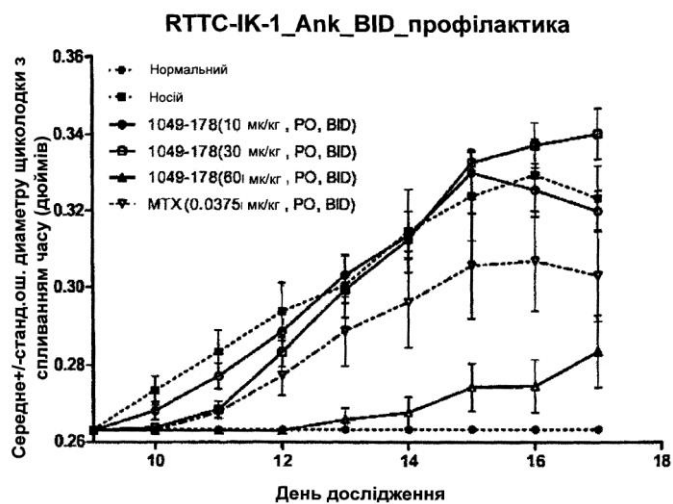
#### Опис аналізу TNP-фікол



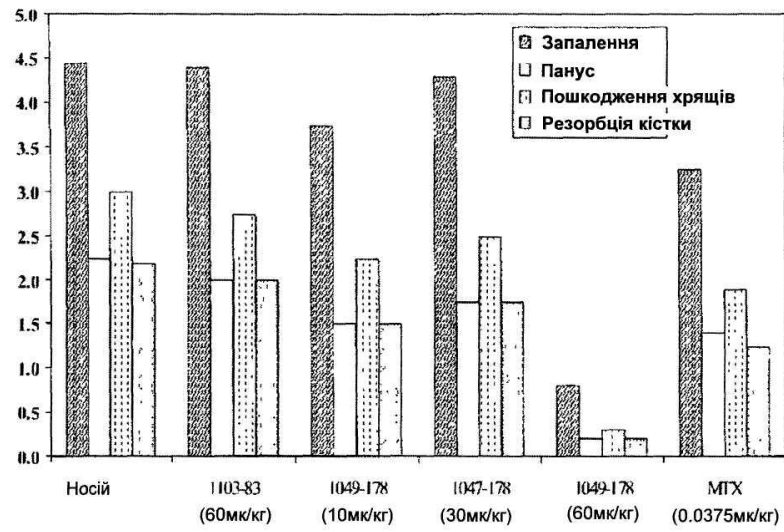
Фігура 2



Фігура 3

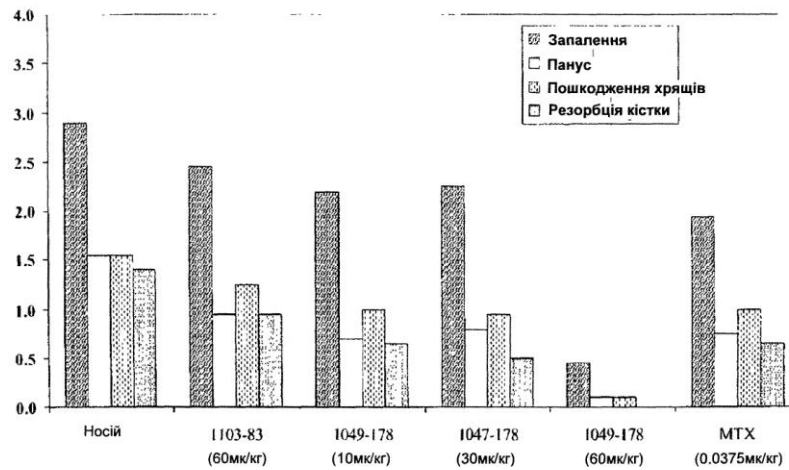


Фігура 4



Група обробки

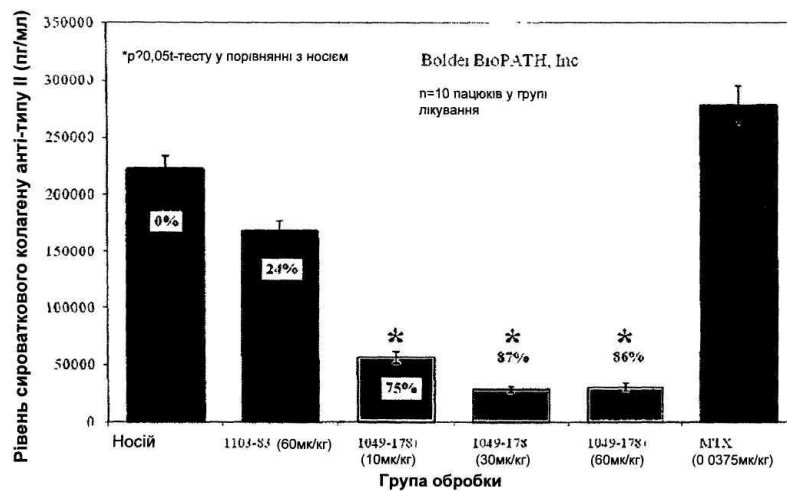
Фігура 5



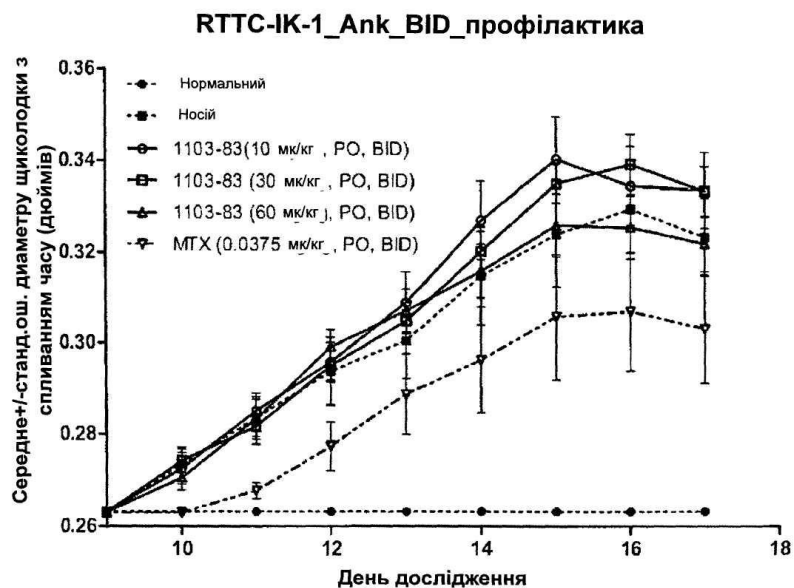
Група обробки



Фігура 6



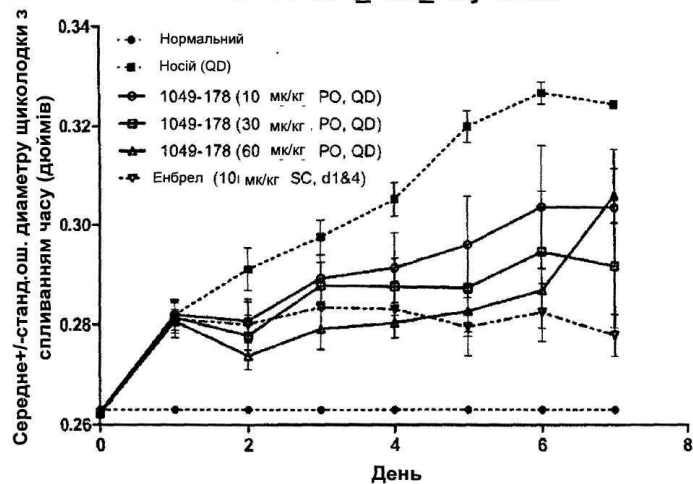
Фігура 7



Фігура 8

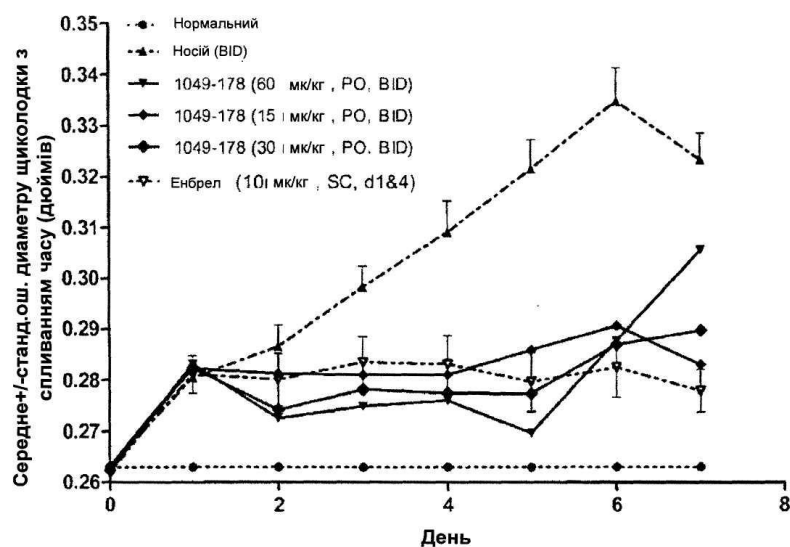


RTTC-ІК-2\_Ank\_лікування



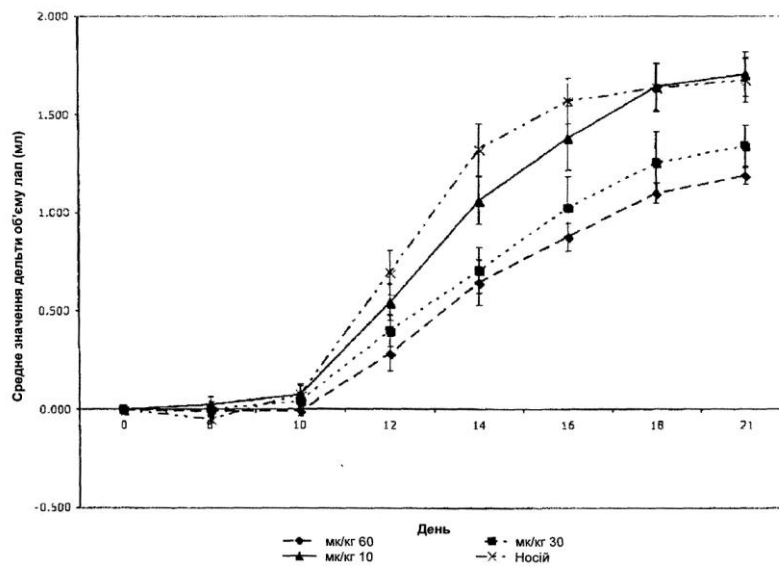
Фігура 9

RTTC-ІК-2\_Ank\_лікування



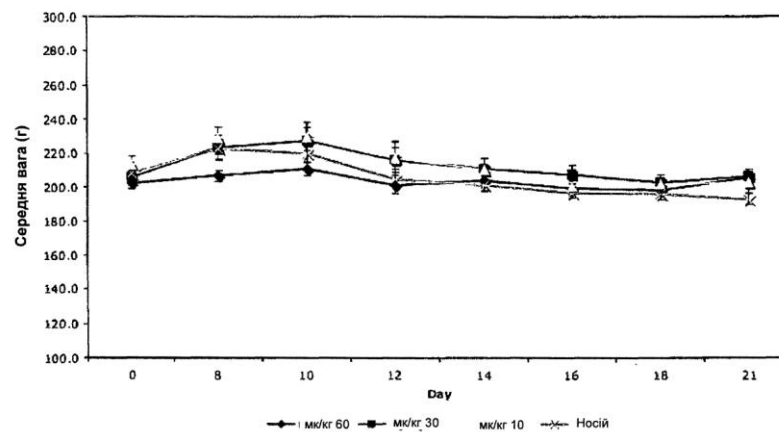
Фігура 10

Среднее значение дельты объёма лап при обработке ингибитором PI3K γδ



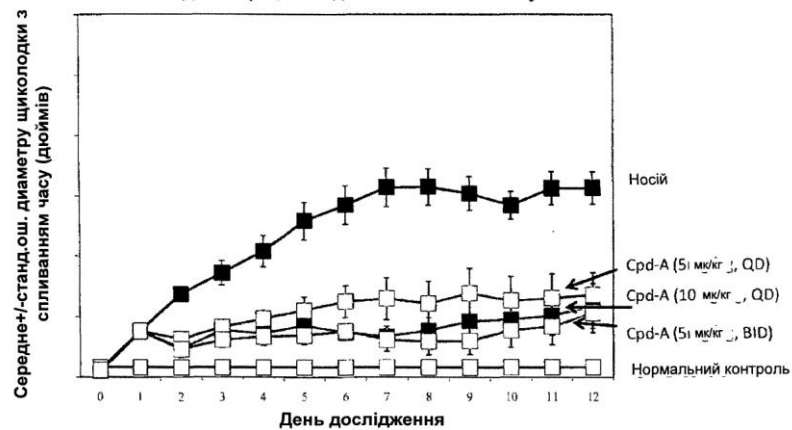
Фігура 11

Средняя вага

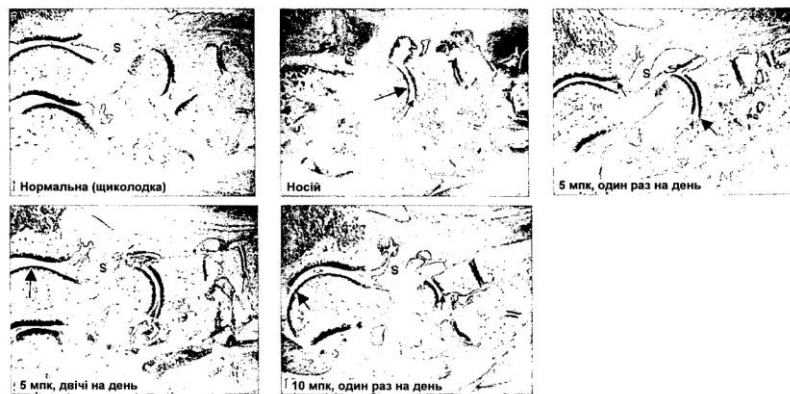


Фігура 12

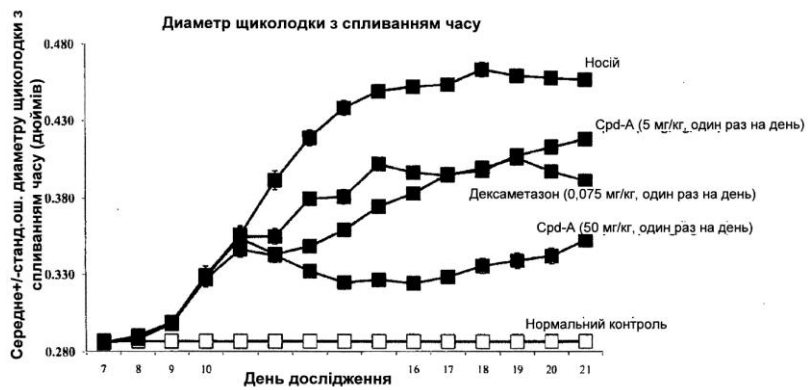
Диаметр щиколотки з спливанням часу



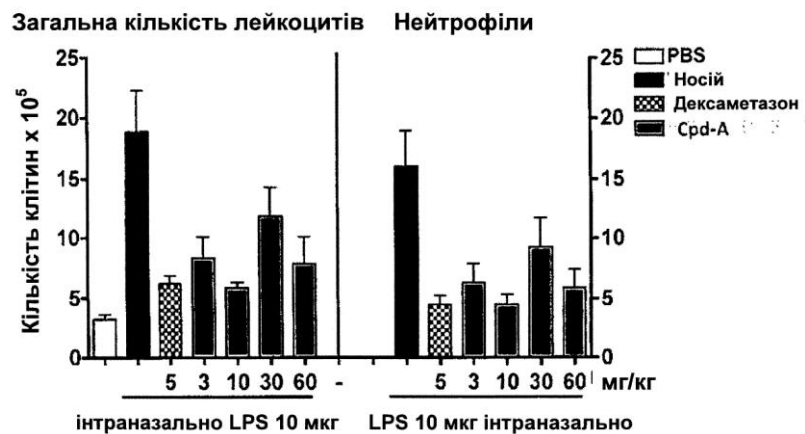
Фігура 13



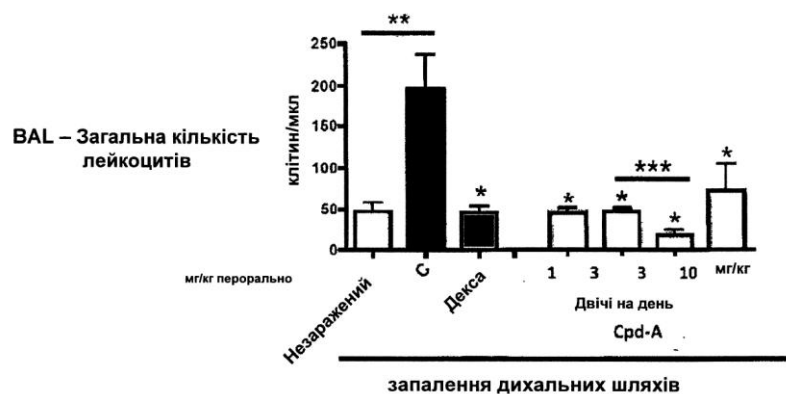
Фігура 14



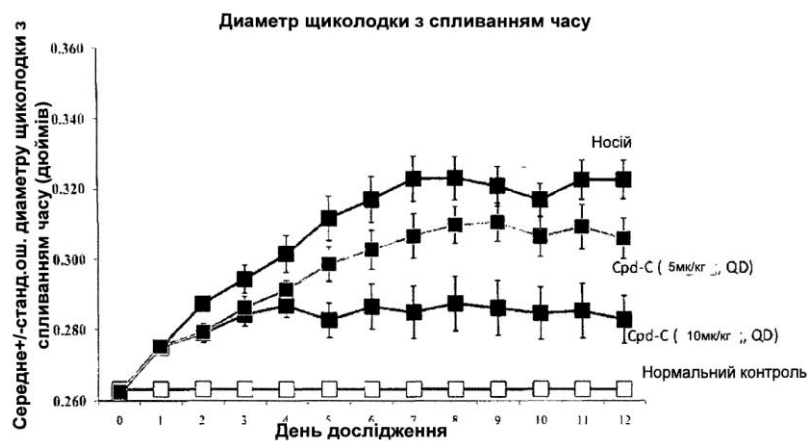
Фігура 15



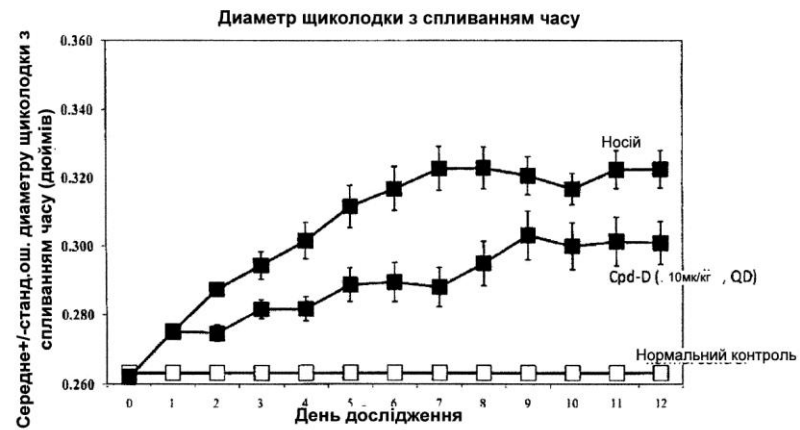
Фігура 16



Фігура 17



Фігура 19



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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