



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101315** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00**

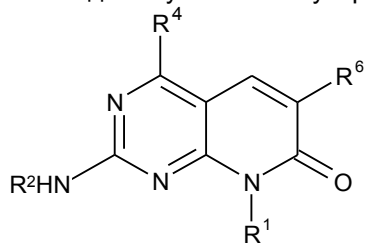
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 11451</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Бур Кріс А. (US),</b> <b>Ван Лунчен (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>11.04.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЕКСЕЛІКСІС, ІНК.,</b> 220 East Grand Avenue, P.O. Box 511, South San Francisco, CA 94083, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.03.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/911,160</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 96/34867 A; 07.11.1996 WO 2005/105801 A; 10.11.2005 WO 2007/044698 A1; 19.04.2007 WO 2008/021389 A; 21.02.2008 WO 2008/032162 A1; 20.03.2008
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>11.04.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.12.2009, Бюл.№ 23</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2013, Бюл.№ 6</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2008/004807,</b> <b>11.04.2008</b>	

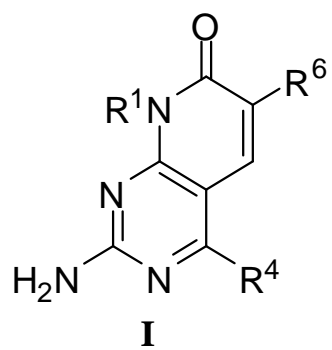
**(54) СПОЛУКИ ПІРИДО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-7-ОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ РІЗК-АЛЬФА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується сполук формули I



та їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, а також способів одержання й застосування сполук.

**UA 101315 C2**



Перехресне посилання

Заявники претендують на пріоритет на основі 35 U.S.C. 119(e) відносно розглянутої попередньої заявки № 60/911,160, поданої 11 квітня 2007, зміст якої повністю включений в даний опис за допомогою посилання.

Галузь техніки

Даний винахід стосується протеїнкіназ та їх інгібіторів. Зокрема, даний винахід стосується інгібіторів сигнальних шляхів фосфатиділінозитол-3-кінази (PI3K) і способів їх застосування.

Рівень техніки

Фосфатиділінозитол-3-кіназа (PI3K $\alpha$ ), ліпідкіназа подвійної специфічності, складається з регуляторної субодиниці (85 кДа) й каталітичної субодиниці (110 кДа). Білок, кодований цим геном, являє собою каталітичну субодиницю, яка використовує АТФ для фосфорилування PtdIns, PtdIns4P і PtdIns (4,5) P2. Пухлинний супресор PTEN, що інгібує ріст клітини в результаті складних механізмів дії, може дефосфорилувати PIP3, основний продукт PIK3CA. PIP3, у свою чергу, необхідний для транслокації протеїнкінази B (AKT1, PKB) у мембрану клітини, де вона фосфорилується й активується вищевказаними кіназами. Вплив гена PTEN на загибель клітини обумовлений механізмом PIK3CA/AKT1 каскаду.

PI3K $\alpha$  залучена в механізми контролювання реорганізації цитоскелета, апоптозу, везикулярної міграції, процеси проліферації й диференціювання. Збільшене число копій та посилена експресія PIK3CA або активуючі мутації у каталітичній субодиниці p110 $\alpha$  PI3KCA пов'язані з рядом зл�якісних пухлин, таких як рак яєчників (Campbell et al., Cancer Res 2004, 64, 7678-7681; Levine et al., Clin Cancer Res 2005, 11, 2875-2878; Wang et al., Hum Mutat 2005, 25, 322; Lee et al., Gynecol Oncol 2005, 97, 26-34), рак шийки матки, рак молочної залози (Bachman, et al. Cancer Biol Ther 2004, 3, 772-775; Levine, et al., supra; Li et al., Breast Cancer Res Treat 2006, 96, 91-95; Saal et al., Cancer Res 2005, 65, 2554-2559; Samuels and Velculescu, Cell Cycle 2004, 3, 1221-1224), рак ободової й прямої кишки (Samuels, et al. Science 2004, 304, 554; Velho et al. Eur J Cancer 2005, 41, 1649-1654), рак ендометрія (Oda et al. Cancer Res. 2005, 65, 10669-10673), рак шлунка (Byun et al., Int J Cancer 2003, 104, 318-327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al., Oncogene 2005, 24, 1477-1480), печінково-клітинний рак (Lee et al., id.), дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легень (Tang et al., Lung Cancer 2006, 51, 181-191; Massion et al., Am J Respir Crit Care Med 2004, 170, 1088-1094), рак щитовидної залози (Wu et al., J Clin Endocrinol Metab 2005, 90, 4688-4693), гострий мієлобластний лейкоз (AML) (Sujobert et al., Blood 1997, 106, 1063-1066), хронічний мієлолейкоз (CML) (Hickey and Cotter J Biol Chem 2006, 281, 2441-2450) і гліобластома (Hartmann et al. Acta Neuropathol (Berl) 2005, 109, 639-642; Samuels et al., supra).

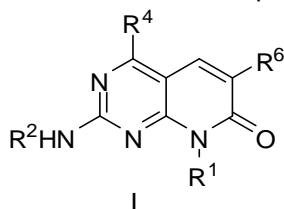
Враховуючи важливу роль PI3K $\alpha$  у біологічних процесах і при хворобливих станах, розробка й дослідження інгібіторів цієї протеїнкінази є актуальним завданням.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Нижченаведений опис узагальнює певні аспекти винаходу, але, по суті, не є обмежувачим. Ці й інші аспекти та варіанти реалізації більш докладно описані нижче. Усі джерела, зазначені в даній заявці, повністю включені в даний опис за допомогою посилання. У випадку виявлення невідповідності між змістом представленого опису й джерелами, включеними за допомогою посилання, зміст представленого опису необхідно перевірити.

У даному винаході запропоновані сполуки, які інгібують, регулюють та/або модулюють PI3K, і сприяють лікуванню гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, у людей. Також у даному винаході запропоновані способи одержання сполук, способи застосування цих сполук при лікуванні гіперпроліферативних захворювань у людей і фармацевтичні композиції, що містять ці сполуки.

Відповідно до першого аспекту даного винаходу запропоновано сполуку Формули I:



50

або її єдиний ізомер, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, а також можливо у вигляді сольвату й також можливо у вигляді гідрату, де

R<sup>1</sup> - можливо заміщений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл;

R<sup>2</sup> - водень або алкіл;

55

R<sup>4</sup> - можливо заміщений алкіл;

$R^6$  - 5- або 6-членний гетероарил, можливо заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами  $R^9$ ;

кожна група  $R^9$  (за наявності) можливо являє собою галоген, алкіл, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, ціано, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алкоксіалкіл, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніл, аміноалкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, арилокси, гетероциклоалкіл або гетероарил та, у випадку циклоалкілу, арил, гетероциклоалкіл і гетероарил, кожен або окремо, або в складі іншої групи в межах  $R^9$  незалежно можливо заміщений однією, двома, трьома або чотирма групами, вибраними з наступних груп: галоген, алкіл, галогеналкіл, гідрокси, алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно й діалкіламіно.

Згідно з другим аспектом, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, до складу якої входить сполука Формули I або її єдиний ізомер, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник.

Відповідно до третього аспекту даного винаходу запропонований спосіб інгібування PI3K, що включає контактування клітини зі сполукою Формули I або її єдиним ізомером, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або контактування клітини з фармацевтичною композицією, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її єдиного ізомеру та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник.

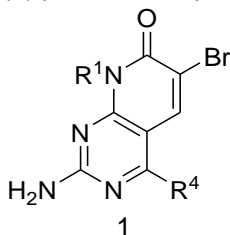
Згідно з четвертим аспектом, даний винахід стосується способу інгібування активності PI3K $\alpha$  in vivo, способу, що включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібуючої PI3K $\alpha$  сполуки Формули I або її єдиного ізомеру, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або введення фармацевтичної композиції, що містить зазначену сполуку.

Відповідно до п'ятого аспекту даного винаходу запропонований спосіб лікування захворювання, розладу або синдрому, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її єдиного ізомеру, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, або введення її єдиного ізомеру і фармацевтично прийнятний носій, наповнювача або розчинника.

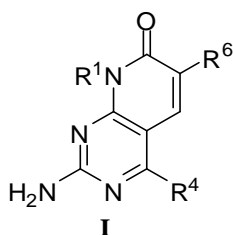
Згідно із шостим аспектом, даний винахід стосується способу лікування раку, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її єдиного ізомеру, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або введення фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її єдиного ізомеру і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів, одного або декількох видів гормонотерапії, застосування одного або декількох антитіл, одного або декількох видів імунотерапії, терапії радіоактивним йодом та опромінення.

Згідно з сьомим аспектом, даний винахід стосується способу одержання сполуки Формули I, що включає:

(a) реакцію інтермедіату формули 1:



де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  є такими, як визначено в розділі "Суть винаходу" для сполуки Формули I; з інтермедіатом формули  $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$  або  $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ , де  $R^6$  й  $R^9$  є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу", з утвором сполуки Формули I:



;

- (b) можливий подальший поділ індивідуальних ізомерів;  
 (c) можливу подальшу модифікацію однієї із груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  і  $R^6$ ; і  
 (d) можливе утворення її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату.

## ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

5 Скорочення й Визначення

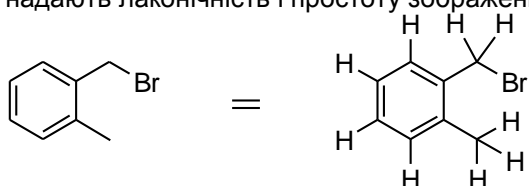
В описі даного винаходу застосовують наступні скорочення й терміни, що мають наведені значення:

Скорочення	Значення
Ac	ацетил
br	широкий
°C	градуси Цельсія
c-	цикло
CBZ	бензоксикарбоніл
d	дублет
dd	дублет дублету
dt	дублет триплету
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCM	дихлорметан
DIEA	N, N-діізопропілетиламін
DME	1,2-диметоксіетан
DMF	N, N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
EI	іонізація електронним ударом
EtOAc	етилацетат
g	грам (грами)
h or hr	година (години)
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
L	літр (літри)
M	молярний або молярність
m	мультиплет
MeOH	метанол
mg	міліграм (міліграми)
MHz	мегагерц (частота)
Min	хвилина (хвилини)
mL	мілілітр (мілілітри)
μL	мікролітр (мікролітри)
μM	мікромоль (мікромолі) або мікромолярний
mM	мілімолярний
mmol	мілімоль (мілімоль)
mol	моль (молі)
MS	мас-спектральний аналіз
N	нормальний або нормальність
nM	наномолярний
NMR	ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
q	квартет
RT	кімнатна температура
s	синглет
sat.	насичений
t або tr	триплет
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота

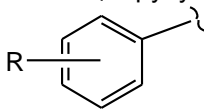
THF	тетрагідрофуран
TLC	тонкошарова хроматографія

Символ “-” означає простий зв'язок, “=” означає подвійний зв'язок, “≡” означає потрійний зв'язок, “—” означає простий або подвійний зв'язок. Символ “~” означає групу на подвійному зв'язку, що займає будь-яке положення на кінці подвійного зв'язку, до якого прикріплений цей символ, тобто характер E- або Z- геометричної ізомерії відносно подвійного зв'язку незрозумілий. Коли групу зображують незв'язаною з вихідною формулою, символ “~” буде використаний на кінці теоретично розірваного зв'язку, щоб відокремити цю групу від вихідної структурної формули.

Коли зображують або описують хімічні структури, якщо не зазначено іншого, вважають, що всі атоми вуглецю насичені воднем і є чотиривалентними. Наприклад, структура, розташована ліворуч на нижченаведеній схемі, передбачає наявність дев'яти атомів водню. Структурне розташування цих дев'яти атомів водню зображене праворуч на тій самій схемі. Іноді окремий атом у структурі описаний у текстовій формулі як такий, що містить атом або атоми водню як заміщення (чітко позначений водень), наприклад -CHCH-. Будь-якому фахівцеві в даній галузі техніки відомо, що вищевказані способи зображення часто зустрічаються в хімії, оскільки надають лаконічність і простоту зображенню складних структур.

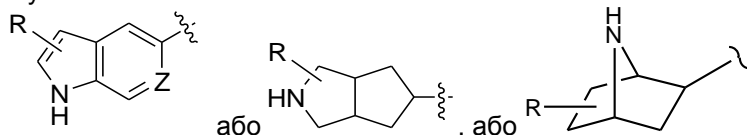


Якщо групу “R” зображують “плаваючою” у циклічній системі, як, наприклад, у формулі:



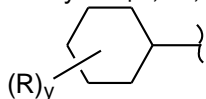
то, якщо не зазначене інше, замісник “R” може бути приєднаний до будь-якого атома циклічної системи, при цьому припускають заміщення зображеного, такого, що мають на увазі, або чітко позначеного водню одного з атомів кільця, що обумовлює утворення стійкої структури.

Якщо групу “R” зображують “плаваючою” у конденсованій циклічній системі, як, наприклад, у формулі:



то, якщо не зазначене інше, замісник “R” може належати до будь-якого атома конденсованої циклічної системи, при цьому припускають заміщення зображеного водню (наприклад -NH- у вищенаведеній формулі), такого, що мають на увазі, водню (наприклад у вищевказаній формулі, де атоми водню не показані, але їх мають на увазі) або чітко позначеного водню (наприклад, де у вищевказаній формулі “Z” відповідає =CH-) одного з атомів кільця, що зумовлює утворення стійкої структури. На зображеному прикладі група “R” може належати як 5-членному, так і 6-членному кільцю конденсованої циклічної системи. Коли у вищевказаній формулі “y” дорівнює, наприклад, 2, то дві групи “R” можуть належати до будь-яких двох атомів циклічної системи, при цьому також припускають, що кожна група заміщує зображений, такий, що мають на увазі, або чітко позначений атом водню в кільці.

Коли групу “R” зображують розташованою в циклічній системі, що складається з насичених атомів вуглецю, як, наприклад, у формулі:



де, у даному прикладі, “y” може бути більше одиниці, припускають, що кожна група заміщує безпосередньо зображений, такий, що мають на увазі або чітко позначений атом водню кільця, і, якщо не зазначене інше, у тому випадку, коли утворена структура є стійкою, дві групи “R” можуть належати до одного атома вуглецю. Простим прикладом є варіант, коли R являє собою метильну групу; у цьому випадку має місце утворення гемінального диметилу при атомі вуглецю зображеного кільця (“кільцевий” атом вуглецю).

Термін “ацил”, як визначено в даному описі, означає радикал -C(O)R, де R являє собою

можливо заміщений алкіл, можливо заміщений алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл, наприклад ацетил, трифторметилкарбоніл або 2-метоксіетилкарбоніл і т. п.

5 Термін "ациламіно", що використовується у даному описі, означає радикал -NRR", де R являє собою водень, гідрокси, алкіл або алкокси, і R" являє собою ацил.

Термін "ацилокси", що використовується у даному описі, означає радикал -OR, де R являє собою ацил, наприклад ціанометилкарбонілокси і т. п.

10 Термін "введення" і його варіанти (наприклад "введення" сполуки) відносно сполуки згідно із даним винаходом означає введення цієї сполуки або проліків сполуки в організм тварини, що потребує лікування. Коли сполуку згідно із даним винаходом або її проліки пропонують вводити в комбінації з одним або декількома іншими активними агентами (наприклад, хірургічне втручання, опромінення, хіміотерапія тощо), мають на увазі, що термін "введення" і його варіанти включає спільне й послідовне введення сполуки або її проліків й інших агентів.

15 Термін "алкеніл" означає лінійний моновалентний вуглеводневий радикал з 2-6 атомами вуглецю або розгалужений моновалентний вуглеводневий радикал з 3-6 атомами вуглецю, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, наприклад етеніл, пропеніл, 1-бут-3-еніл й 1-пент-3-еніл тощо.

Термін "алкокси", що використовується у даному описі, означає групу -OR, де R являє собою алкільну групу. Приклади включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси тощо.

20 Термін "алкоксіалкіл", що використовується у даному описі, означає алкільну групу, заміщену щонайменше однією, зокрема однією, двома або трьома алкоксильними групами. Як приклад можна назвати метоксиметил і т. п.

Термін "алкоксикарбоніл", що використовується у даному описі, означає групу -C(O)R, де R являє собою алкокси.

25 Термін "алкіл" означає лінійний насичений моновалентний вуглеводневий радикал з 1-6 атомами вуглецю або розгалужений насичений моновалентний вуглеводневий радикал з 3-6 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-пропіл, бутил (включаючи всі ізомерні форми) або пентил (включаючи всі ізомерні форми) і т. п.

30 Термін "алкіламіно", що використовується у даному описі, означає групу -NHR, де R являє собою алкіл.

Термін "алкіламіноалкіл", що використовується у даному описі, означає алкільну групу, заміщену однією або двома алкіламіногрупами.

Термін "алкіламіноалкілокси", що використовується у даному описі, означає групу -OR, де R являє собою алкіламіноалкіл.

35 Термін "алкілкарбоніл", що використовується у даному описі, означає групу -C(O)R, де R являє собою алкіл.

40 Термін "алкініл" означає лінійний моновалентний вуглеводневий радикал з 2-6 атомами вуглецю або розгалужений моновалентний вуглеводневий радикал з 3-6 атомами вуглецю, що містить щонайменше один потрійний зв'язок, наприклад етиніл, пропініл, бутиніл, пентин-2-іл і т. п.

Термін "аміно" означає -NH<sub>2</sub>.

Термін "аміноалкіл" означає алкільну групу, заміщену щонайменше однією, зокрема однією, двома або трьома аміногрупами.

45 Термін "аміноалкілокси", що використовується у даному описі, означає групу -OR, де R являє собою аміноалкіл.

50 Термін "арил" означає моновалентний 14-членний, моно- або бікарбоциклічний цикл, де моноциклічне кільце є ароматичним і щонайменше одне з кілець у біциклічному циклі є ароматичним. Якщо не зазначене інше, вільна валентність групи може бути локалізована на будь-якому атомі будь-якого кільця відповідно до основних правил визначення валентності. Типовими прикладами є феніл, нафтил, інданіл і т. п.

Термін "арилалкіл", що використовується у даному описі, означає алкільний радикал, заміщений, як визначено в даному описі, однією або двома арильними групами, наприклад, бензил, фенетил і т. п.

55 Термін "арилокси", що використовується у даному описі, означає групу -OR, де R являє собою арил.

Термін "карбоксіалкіл", що використовується у даному описі, означає алкільну групу, заміщену щонайменше однією, зокрема однією, або двома групами -C(O)OH.

60 Термін "циклоалкіл" означає моноциклічний або конденсований біциклічний, насичений або частково ненасичений (але не ароматичний), моновалентний вуглеводневий радикал з 3-10 атомами вуглецю в циклі. Конденсований біциклічний вуглеводневий радикал включає

місточкові кільцеві системи. Якщо не зазначене інше, вільна валентність групи може бути локалізована на будь-якому атомі будь-якого кільця відповідно до основних правил визначення валентності. Один або два кільцеві вуглецеві атоми можуть бути заміщені групами -C(O)-, -C(S)- або -C(=NH)-. Більш конкретно, термін "циклоалкіл" включає, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогекс-3-еніл і т. п.

Термін "циклоалкілалкіл", що використовується у даному описі, означає алкільну групу, заміщену щонайменше однією, зокрема однією, або двома циклоалкільними групами.

Термін "діалкіламіно", що використовується у даному описі, означає радикал -NRR", де R і R" являють собою алкіл, або похідне N-оксиду, або його захищене похідне, наприклад диметиламіно, діетиламіно, N, N-метилпропіламіно або N, N-метилетиламіно і т. п.

Термін "діалкіламіноалкіл", що використовується у даному описі, означає алкільну групу, заміщену однією або двома діалкіламіногрупами.

Термін "діалкіламіноалкілокси", що використовується у даному описі, означає групу -OR, де R являє собою діалкіламіноалкіл. Типовим прикладом є 2-(N, N-діетиламіно)-етилокси і т. п.

Термін "галоген" (або "гало") означає фтор, хлор, бром та йод.

Термін "галогеналкокси", що використовується у даному описі, означає групу -OR", де R" являють собою галогеналкіл, наприклад трифторметокси або 2,2,2-трифторетокси і т. п.

Термін "галогеналкіл" означає алкільну групу, заміщену одним або декількома атомами галогену, зокрема 1-5 атомами галогену, наприклад трифторметил, 2-хлоретил, 2, 2-дифторетил і т. п.

Термін "гетероарил" означає моноциклічний, конденсований біциклічний або конденсований трициклічний моновалентний радикал з 5-14 кільцевими атомами, що містить один або декілька, зокрема один, два, три або чотири, кільцевих гетероатомів, незалежно вибрані з -O-, -S(O)<sub>n</sub> (n дорівнює 0, 1 або 2), -N-, -N(R<sup>x</sup>)-, а інші кільцеві атоми являють собою атоми вуглецю, у яких кільце, що містить моноциклічний радикал, є ароматичним і щонайменше одне з конденсованих кілець, що містить біциклічний або трициклічний радикал, є ароматичним. Один або два атоми вуглецю будь-яких неароматичних кілець, що містять біциклічний або трициклічний радикал, можуть бути заміщені групами C(O)-, -C(S)- або -C(=NH)-. R<sup>x</sup> являє собою водень, алкіл, гідрокси, алкокси, ацил або алкілсульфоніл. Конденсований біциклічний радикал включає місточкові кільцеві системи. Якщо не зазначене інше, вільна валентність групи може бути локалізована на будь-якому атомі будь-якого кільця гетероарильної групи відповідно до основних правил визначення валентності. Коли вільна валентність локалізована на атомі азоту, R<sup>x</sup> відсутній. Більш конкретно, термін "гетероарил" включає не обмежуючись, 1,2,4-триазоліл, 1,3,5-триазоліл, фталімідил, піридиніл, піроліл, імідазоліл, тієніл, фураніл, індоліл, 2,3-дигідро-1H-індоліл (включаючи, наприклад, 2,3-дигідро-1H-індол-2-іл або 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл тощо), ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, бензімідазоліл, бензодіоксол-4-іл, бензофураніл, цинолініл, індолізиніл, нафтиридин-3-іл, фталазин-3-іл, фталазин-4-іл, птеридиніл, пуриніл, хіназолініл, хіноксалініл, тетразоіл, піразоліл, піразиніл, піридазиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізооксазоліл, оксадіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл (включаючи, наприклад, тетрагідроізохінолін-4-іл або тетрагідроізохінолін-6-іл тощо), піроло[3,2-c]піридиніл (включаючи, наприклад, піроло[3,2-c]піридин-2-іл або піроло[3,2-c]піридин-7-іл тощо), бензопіраніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл та їх похідні, або N-оксид або його захищене похідне. Термін "гетероарил" включає, не обмежуючись, "5- або 6-членний гетероарил".

"Гетероатом" являє собою атом O, S, N і P.

Термін "гетероциклоалкіл" означає насичену або частково ненасичену (але не ароматичну) моновалентну моноциклічну групу з 3-8 кільцевими атомами або насичену або частково ненасичену (але не ароматичну) моновалентну конденсовану біциклічну групу з 5-12 кільцевими атомами, у якій один або декілька, зокрема один, два, три або чотири, кільцевих гетероатомів незалежно вибрані з O, S(O)<sub>n</sub> (n дорівнює 0, 1 або 2), N, N(R<sup>y</sup>) (де R<sup>y</sup> являє собою водень, алкіл, гідрокси, алкокси, ацил або алкілсульфоніл), а інші атоми кільця є вуглецевими. Один або два кільцеві атоми вуглецю можуть бути заміщені групами -C(O)-, -C(S)- або -C(=NH)-. Конденсований біциклічний радикал включає місточкові кільцеві системи. Якщо не зазначене інше, вільна валентність групи може бути локалізована на будь-якому атомі відповідно до основних правил визначення валентності. Коли вільна валентність локалізована на атомі азоту, R<sup>y</sup> відсутній. Більш конкретно, термін "гетероциклоалкіл" включає, але не обмежуючись, азетидиніл, піролідиніл, 2-оксопіролідиніл, 2,5-дигідро-1H-піроліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, морфолініл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, тетрагідропіраніл, 2-оксопіперидиніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, пергідроазепініл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл,



хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, декагідроізохіноліл, тетрагідрофурил і тетрагідропіраніл та їх похідні, або N-оксид або його захищене похідне. Термін "гетероциклоалкіл" включає, але не обмежуючись, "5- або 6-членний гетероциклоалкіл"; однак зазначений термін "5- або 6-членний гетероциклоалкіл", зокрема, означає п'яти- або шестичленне гетероциклоалкільне кільце, яке може включати окремі ізомери або суміші ізомерів.

Термін "гетероциклоалкілалкіл", що використовується в даному описі, означає алкільний радикал, заміщений, як зазначено в даному описі, однією або двома гетероциклоалкільними групами, наприклад, морфолінілметил, N-піролідінілетил і 3-(N-азетидиніл)пропіл і т. п.

Термін "можливий" або "можливо" означає, що описані далі процес або умова можуть мати місце, або можуть бути відсутніми, і даний опис включає приклади, в яких зазначені процес або умова мають місце, й приклади, в яких вони відсутні. Будь-який фахівець у даній галузі техніки розуміє, що стосовно будь-якої молекули, яку описують, як таку, що містить один або декілька можливих замісників, можуть бути використані тільки стеричні можливі сполуки та/або сполуки, які можуть бути одержані шляхом синтезу.

Термін "можливо заміщений алкіл", як визначено в даному описі, означає алкільний радикал, можливо заміщений однією або декількома групами, в іншому прикладі однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, незалежно вибраними з наступних груп: алкілкарбоніл, алкенілкарбоніл, циклоалкілкарбоніл, алкілкарбонілокси, алкенілкарбонілокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, ціано, ціаноалкіламінокарбоніл, алкокси, алкенілокси, гідрокси, гідроксіалкокси, галогено, карбокси, алкілкарбоніламіно, алкілкарбонілокси, алкіл-S(O)<sub>2</sub>-, алкеніл-S(O)<sub>2</sub>-, аміносультфоніл, алкіламіносультфоніл, діалкіламіносультфоніл, алкілсультфоніл-NR<sup>c</sup>- (де R<sup>c</sup> являє собою водень, алкіл, можливо заміщений алкеніл, гідрокси, алкокси, алкенілокси або ціаноалкіл), алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкіламіноалкілокси, діалкіламіноалкілокси, алкоксикарбоніл, алкенілоксикарбоніл, алкоксикарбоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, діалкіламінокарбоніламіно, алкоксіалкілокси й -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (де R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> незалежно являють собою водень, алкіл, можливо заміщений алкеніл, гідрокси, алкокси, алкенілокси або ціаноалкіл).

Термін "можливо заміщений алкеніл", як визначено в даному описі, означає алкенільний радикал, можливо заміщений однією або декількома групами, зокрема однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, незалежно вибраними з наступних груп: алкілкарбоніл, алкенілкарбоніл, циклоалкілкарбоніл, алкілкарбонілокси, алкенілкарбонілокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, ціано, ціаноалкіламінокарбоніл, алкокси, алкенілокси, гідрокси, гідроксіалкокси, галогено, карбокси, алкілкарбоніламіно, алкілкарбонілокси, алкіл-S(O)<sub>2</sub>-, алкеніл-S(O)<sub>2</sub>-, аміносультфоніл, алкіламіносультфоніл, діалкіламіносультфоніл, алкілсультфоніл-NR<sup>c</sup>- (де R<sup>c</sup> являє собою водень, алкіл, можливо заміщений алкеніл, гідрокси, алкокси, алкенілокси або ціаноалкіл), алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкіламіноалкілокси, діалкіламіноалкілокси, алкоксикарбоніл, алкенілоксикарбоніл, алкоксикарбоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, діалкіламінокарбоніламіно, алкоксіалкілокси й -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (де R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> незалежно являють собою водень, алкіл, можливо заміщений алкеніл, гідрокси, алкокси, алкенілокси або ціаноалкіл).

Термін "можливо заміщений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл", що використовується у даному описі, означає гетероциклоалкільну групу, в якій кільце містить п'ять або шість атомів, можливо заміщених одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з наступної групи: ацил, ациламіно, ацилокси, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений алкеніл, алкокси, алкенілокси, галогено, гідрокси, алкоксикарбоніл, алкенілоксикарбоніл, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, нітро, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, карбокси, ціано, алкілтію, алкілсультфоніл, алкілсультфоніл, аміносультфоніл, алкіламіносультфоніл, діалкіламіносультфоніл, алкілсультфоніламіно, аміноалкокси або арил являє собою пентафторфеніл. Серед можливих замісників "гетероциклоалкілу", алкіл і алкеніл, як окремо, так і в складі іншої групи (включаючи, наприклад, алкіл в алкоксикарбонілі) є незалежно можливо заміщеними одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма атомами галогену.

Термін "вихід" для кожної наведеної у даному описі реакції виражений у відсотках від теоретичного виходу.

Термін "інгібітор АКТ" включає, наприклад, LY294002, РКС 412, перифозин, сполуки в Таблиці 2а, сполуки в Таблиці 2b й сполуки, описані в WO 2006/071819 і WO 05/117909. У зазначених джерелах також описані методики *in vitro*, які можна застосовувати для визначення інгібуючої активності АКТ.

Термін "алкілюючий агент" включає, наприклад, одну або декілька наступних речовин: Хлорамбуцил (Chlorambucil), Хлорметин (Chlormethine), Циклофосфамід (Cyclophosphamide),

Іфосфамід (Ifosfamide), Мелфалан (Melphalan), Кармустин (Carmustine), Стрептозоцин (Streptozocin), Фотемустин (Fotemustine), Ломустин (Lomustine), Карбоплатин (Carboplatin), Цисплатин (Cisplatin), Оксалиплатин (Oxaliplatin), BBR3464, Бусульфан (Busulfan), Дакарбазин (Dacarbazine), Мехлоретамін (Mechlorethamine), Прокарбазин (Procarbazine), Темозоломід (Temozolomide), Тіотепа (Thiotepa) і Урамустин (Uramustine).

Термін "антитіло" включає, наприклад, одне або декілька наступних антитіл: антитіло до IGF1R (включаючи, наприклад, αIGF-1R A12 МоАВ, 19D12, h7C10 і CP-751871), антитіло до EGFR (включаючи, наприклад, Цетуксимаб (Ербітукс®) (Cetuximab, Erbitux®) і Панітумумаб (Panitumumab)), антитіло до ErbB2 (включаючи, наприклад, Трастузумаб (Герцептин) (Trastuzumab, Herceptin®)), антитіло до VEGF (включаючи, наприклад, Бевацизумаб (Авастин) (Bevacizumab, Avastin®)), антитіло до IgG1 (включаючи, наприклад, Ібритумомаб (тіуксетан) (Ibritumomab, tiuxetan)), антитіло до CD20 (включаючи, наприклад, Ритуксимаб (Rituximab) і Тозитумомаб (Tositumomab)), антитіло до CD33 (включаючи, наприклад, Гемтузумаб (Gemtuzumab) і Гемтузумаб озогаміцин (Gemtuzumab ozogamicin)) та антитіло до CD52 (включаючи, наприклад, Алемтузумаб (Alemtuzumab)).

Термін "антиметаболіт" включає, наприклад, метотрексат (methotrexate), Пеметрексед (Pemetrexed), Ралтитрексед (Raltitrexed), Кладрибін (Cladribine), Клофарабін (Clofarabine), Флударабін (Fludarabine), Меркаптопурин (Mercaptopurine) Тіогуанін (Thioguanine), Капецитабін (Capecitabine), Цитарабін (Cytarabine), фторурацил (fluorouracil) (уведений з/без лейковорину або фолінової кислоти) і Гемцитабін (Gemcitabine).

Термін "антитубуліновий агент" включає, наприклад, Вінкристин (Vincristine), Вінбластин (Vinblastine), Вінорелбін (Vinorelbine), Вінфлуїнін (Vinflunine) і Віндезин (Vindesine).

Термін "інгібітор ароматази" включає, наприклад, одну або декілька наступних речовин: Аміноглутетимід (Aminoglutethimide), Анастрозол (Аримідекс®) (Anastrozole, Arimidex®), Летрозол (Фемара) (Letrozole, Femara®), Екземестан (Аромазин®) (Exemestane, Aromasin®) і Форместан (Лентарон®) (Formestane, Lentaron®).

Термін "рак" стосується клітинних проліферативних хворобливих станів, включаючи, але, не обмежуючись наступними: хворобливі стани серця: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдоміосаркома, ліпосаркома), міксوما, рабдоміома, фіброма, ліпома й тератома; хворобливі стани легенів: бронхогенна карцинома (плоскоклітинна, недиференційована дрібноклітинна, недиференційована великоклітинна, аденокарцинома), альвеолярна (бронхіолярна) карцинома, аденома бронха, саркома, лімфома, хондроматозна гамартома, мезотеліома; хворобливі стани шлунково-кишкового тракту: стравоходу (плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунка (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункової залози (протокова аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкої кишки (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товстої кишки (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома); хворобливі стани сечостатевого тракту: нирок (аденокарцинома, пухлина Вільмса [нефробластома], лімфома, лейкоз), сечового міхура й уретри (плоскоклітинна карцинома, перехідноклітинна карцинома, аденокарцинома), передміхурової залози (аденокарцинома, саркома), яєчок (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцинома, хоріокарцинома, саркома, інтерстиціально-клітинна карцинома, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома); хворобливі стани печінки: гепатома (печінково-клітинна карцинома), холангіокарцинома, гепатобластома, ангіосаркома, печінково-клітинна аденома, гемангіома; хворобливі стани кісток: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, хондросаркома, саркома Юінга, злоякісна лімфома (ретикулосаркома), множинна міелома, гігантноклітинна саркома, хордома, остеохондрома (кістково-хрящові екзостози), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксофіброма, остеоїдна остеома й гігантноклітинні пухлини; хворобливі стани нервової системи: черепа (остеома, гемангіома, гранульома, ксантома, деформуючий остит), мозкових оболонок (менінгіома, менінгосаркома, гліоматоз), мозку (астроцитом, медулобластома, гліома, епендимом, гермінома [пінеалома], мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шванома, ретинобластома, уроджені пухлини), спинного мозку (нейрофіброма, менінгіома, гліома, саркома); гінекологічні хворобливі стани: матки (карцинома ендометрія), шийки матки (карцинома шийки матки, передпухлинна дисплазія шийки матки), яєчників (карцинома яєчника [серозна цистаденокарцинома, муцинозна цистаденокарцинома, некласифікована карцинома], гранулезотеканклітинні пухлини, пухлини клітин Сертолі-Лейдига, дисгермінома, злоякісна тератома), зовнішніх статевих органів (плоскоклітинна карцинома, внутрішньоепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (світлоклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома,

ботриоїдна саркома [ембріональна рабдоміосаркома]), маткових труб (карцинома); гематологічні хворобливі стани: крові (мієлоїдна лейкемія [гостра й хронічна], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром, хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома [злоякісна лімфома]); хворобливі стани шкіри: злоякісна меланома, базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, саркома Капоші, диспластичні невоїдні пухлини, ліпома, ангиома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; хворобливі стани надниркової залози: нейробластома; і рак молочної залози. Таким чином, термін "ракова клітина", що використовується у даному описі, включає клітину, уражену будь-яким одним вищезазначеним захворюванням.

Термін "хіміотерапевтичний агент" включає, але не обмежується наступними прикладами: інгібітор АКТ, алкілюючий агент, антиметаболіт, антитубуліновий агент, інгібітор ароматази, інгібітор c-KIT, інгібітор cMET, інгібітор EGFR, інгібітор ErbB2, інгібітор Flt-3, інгібітор HSP90, інгібітор IGF1R, платин (platin), інгібітор Raf, рапаміцин (rapamycin), аналог рапаміцину, інгібітор рецепторної тирозинкінази, таксан (taxane), інгібітор топоізомерази, інгібітор SRC та/або ABL кінази й інгібітор VEGFR. Фармацевтично прийнятна сіль, сольват та/або гідрат хіміотерапевтичного агента може бути одержаний фахівцем у даній галузі техніки й ці сіль, сольват та/або гідрат можуть бути застосовані для практичного використання винаходу.

Термін "інгібітор c-KIT" включає, наприклад, іматиніб (imatinib), сунітиніб (sunitinib), нілотиніб (nilotinib), AMG 706, сорафеніб (sorafenib), сполуки, наведені в Таблиці 3b, сполуки, наведені в Таблиці 3c, сполуки, наведені в Таблиці 8, сполуки, наведені в Таблиці 9, і сполуки, описані в документах WO 2006/108059, WO 2005/020921, WO 2006/033943 й WO 2005/030140.

Термін "інгібітор cMET" включає, наприклад, сполуки, наведені в Таблиці 3a, сполуки, наведені в Таблиці 3b, сполуки, наведені в Таблиці 3c, і сполуки, описані в документах WO 06/108059, WO 2006/014325 й WO 2005/030140.

Термін "інгібітор EGFR" включає, наприклад, одну або декілька наступних речовин: пелітиніб (pelitinib), лапатиніб (Тікерб) (lapatinib, Tykerb®), гефітиніб (Іреса®) (gefitinib, Iressa®), ерлотиніб (Тарцева®) (erlotinib, Tarceva®), Зактима (Zactima) (ZD6474, вандетиніб (vandetinib)), AEE788 і HKI-272, ЕКВ-569, CI-1033, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3aR, 5r, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3aR, 5r, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3aR, 5s, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3aR, 5s, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3aR, 5s, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, сполуки, наведені в Таблиці 4, сполуки, наведені в Таблиці 7, і сполуки, описані в документах WO 2004/006846 й WO 2004/050681.

Термін "інгібітор ErbB2" включає, наприклад, лапатиніб (lapatinib) (GW572016), PKI-166, канертиніб (canertinib), CI-1033, HKI272 й ЕКВ-569.

Термін "інгібітор Flt-3" включає, наприклад, CEP-701, PKC 412, MLN 518, сунітиніб (sunitinib), сорафеніб (sorafenib), сполуки, наведені в Таблиці 3a, сполуки, наведені в Таблиці 3b, сполуки, наведені в Таблиці 3c, сполуки, наведені в Таблиці 9, і сполуки, описані в документах WO 2006/108059, WO 2006/033943, WO 2006/014325 й WO 2005/030140.

Терміни "гормонотерапія" і "гормональна терапія" включають, наприклад, лікування однією або декількома наступними речовинами: стероїди (наприклад, дексаметазон (dexamethasone)), фінастерид (finasterid), тамоксифен (tamoxifen) й інгібітор ароматази.

Термін "інгібітор HSP90" включає, наприклад, 17-AAG, 17-DMAG, Гелданаміцин (Geldanamycin), 5-(2,4-дигідроксі-5-ізопропілфеніл)-N-етил-4-(4-(морфолінометил)феніл)ізоксазол-3-карбоксамід [NVP-AUY922 (VER 52296)], 6-хлор-9-((4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил)-9H-пурин-2-амін (CNF2024, також називаний BII021); сполуки, описані в документі WO 2004072051 (який включений у даний опис за допомогою посилання), у документі WO 2005028434 (який включений у даний опис за допомогою посилання), у документі WO 2007035620 (який включений у даний опис за допомогою посилання), у документі WO 2006091963 (який включений у даний опис за допомогою посилання).

Термін "інгібітор IGF1R" включає, наприклад, Тирфостин (Tyrophostin) AG 1024, сполуки, наведені в Таблиці 5a, сполуки, наведені в Таблиці 5b, і сполуки, описані в документі WO 06/074057.

Термін "кіназозалежні захворювання або стани" означає патологічні стани, які залежать від активності однієї або декількох ліпідкіназ. Кінази напряму або опосередковано беруть участь у

шляхах сигнальної трансдукції різних механізмів життєдіяльності клітини, включаючи проліферацію, адгезію, міграцію, диференціювання й інвазію. Захворювання, пов'язані з активністю кінази, включають ріст пухлини, патологічну неоваскуляризацію, що сприяє росту солідної пухлини, і пов'язані з іншими захворюваннями, що супроводжуються надмірною локальною васкуляризацією, такими як, захворювання очей (діабетична ретинопатія, вікова макулярна дегенерація тощо) й запальні процеси (псоріаз, ревматоїдний артрит і т. п.).

Не ґрунтуючись на якій-небудь конкретній теорії, слід зазначити, що фосфатази також можуть відігравати роль в "кіназозалежних захворюваннях або станах" як родинні кіназам сполуки; тобто кінази фосфорилують, а фосфатази дефосфорилують, наприклад, ліпідні субстрати. Тому сполуки згідно із даним винаходом крім модуляції активності кінази, описаної в даній заявці, можуть також модулювати активність фосфатази, як напряму, так і опосередковано. Якщо така додаткова модуляція має місце, вона може викликати (або не викликати) синергетичний ефект, пов'язаний з активністю сполук згідно із даним винаходом стосовно родинної кінази або іншим способом залежної кінази або родини кінази. У будь-якому разі, як було встановлено, сполуки згідно із даним винаходом ефективні для лікування захворювань, які крім іншого характеризуються аномальними рівнями проліферації клітин (тобто ростом пухлини), запрограмованою загибеллю клітин (апоптозом), міграцією клітин, інвазією й ангіогенезом, пов'язаним з ростом пухлини.

Термін "метаболіт" стосується продуктів розпаду або кінцевих продуктів сполуки або її солі, одержаних у результаті метаболізму або біотрансформації в організмі тварини або людини; наприклад, процес біотрансформації в більш полярну молекулу (такий як окиснення, відновлення або гідроліз) або в кон'югат (див. Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8<sup>sup</sup>.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 для обговорення біотрансформації). Метаболіт сполуки або її солі, що використовується в даній заявці згідно із даним винаходом, може являти собою біологічно активну форму сполуки в організмі. В одному прикладі проліки можуть бути використані таким чином, щоб біологічно активна форма, метаболіт, вивільнялася *in vivo*. В іншому прикладі біологічно активний метаболіт виявити дуже важко, тобто, по суті, формування проліків не відбувалося. Методика визначення активності метаболіту сполуки згідно із даним винаходом відома фахівцям в даній галузі техніки згідно з даним описом.

Термін "пацієнт" в межах даного винаходу включає людей і тварин, головним чином ссавців, й інші організми. Таким чином, ці методи застосовувані як для лікування людей, так і у ветеринарії. У переважному варіанті реалізації пацієнт є ссавцем, а в ще більш переважному варіанті реалізації пацієнт є людиною.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль сполуки" означає сіль, яка фармацевтично прийнятна й має необхідну фармакологічну активність вихідної сполуки. Мають на увазі, що фармацевтично прийнятні солі нетоксичні. Додаткову інформацію про придатні фармацевтично прийнятні солі можна знайти в джерелі інформації Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, яке включене у даний опис за допомогою посилання, або S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, обидва включені в даний опис за допомогою посилання.

Приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей включають солі, утворені неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо; а також органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, капронова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, мигдальна кислота, метансульфо кислота, етансульфо кислота, 1,2-етандисульфо кислота, 2-гідрокіетансульфо кислота, бензолсульфо кислота, 4-хлорбензолсульфо кислота, 2-нафталінсульфо кислота, 4-толуолсульфо кислота, камфорсульфо кислота, глюкгопетонова кислота, 4,4'-метиленбіс(3-гідроксі-2-ен-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтойна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота, п-толуолсульфо кислота, саліцилова кислота і т. п.

Приклади фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей включають солі, що утворюються при заміщенні присутнього у вихідній сполуці кислого протона на іон металу, наприклад, натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, солей алюмінію тощо. Переважними солями є солі амонію, калію, натрію, кальцію й магнію. Солі,

одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають, але не обмежуючись, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів (включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі), циклічних амінів та катіонообмінних смол. Приклади органічних основ включають ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, трометамін, N-метилглюкамін, поліамінові смоли тощо. Типовими органічними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

Терміни "платин" (платини) і "платиновмісний агент (агенти)" включають, наприклад, цисплатин (cisplatin), карбоплатин (carboplatin) і оксалиплатин (oxaliplatin).

Термін "проліки" стосується сполук, які трансформуються (як правило, швидко) *in vivo*, наприклад, у результаті гідролізу в крові, з утворенням вихідної сполуки вищевказаної формули. Загальновідомі приклади включають, але не обмежуючись, складноефірні й амідні форми сполук з активною формою, що містить залишок карбонової кислоти. Приклади фармацевтично прийнятних складноефірних сполук згідно із даним винаходом включають, але не обмежуючись, алкілефіри (наприклад, що містять приблизно 1-6 атомів вуглецю), алкільна група являє собою лінійний або розгалужений ланцюг. Прийнятні складні ефіри також включають циклоалкілові ефіри й арилалкілові ефіри, необмежуваним прикладом яких є бензиловий. Приклади фармацевтично прийнятних амідів сполук згідно із даним винаходом включають, але не обмежуючись, первинні амідні й вторинні і третинні алкіламіди (наприклад, що містять приблизно 1-6 атомів вуглецю). Амідні й складні ефіри сполук згідно із даним винаходом можна одержати загальновідомими способами. Докладне обговорення проліків наведено в джерелах інформації T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 °F the A.C.S. Symposium Series i Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які повністю включені в даний опис за допомогою посилання.

Термін "інгібітор Raf" включає, наприклад, сорафеніб (sorafenib), RAF 265 (CHIR 265), сполуки, описані в Таблиці 6, і сполуки, описані в WO 2005/112932. У цих джерелах інформації також описані методики *in vitro*, які можуть бути використані для визначення інгібуючої активності RAF.

Термін "аналог рапаміцину" включає, наприклад, CCI-779, AP 23573, RAD 001, TAFA 93 і сполуки, описані в джерелах інформації WO 2004/101583 й US 7,160,867, які повністю включені в даний опис за допомогою посилання.

Термін "інгібітор рецепторної тирозинкінази" включає, наприклад, інгібітори AKT, EGFR, ErbB2, IGF1R, KIT, Met, Raf і VEGFR2. Приклади інгібіторів рецепторної тирозинкінази можуть бути знайдені в джерелах інформації WO 2006/108059 (US Nat'l Stage Application Serial № 11/910,720), WO 2006/074057 (US Nat'l Stage Application Serial № 11/722,719), WO 2006/071819 (US Nat'l Stage Application Serial № 11/722,291), WO 2006/014325 (US Nat'l Stage Application Serial № 11/571,140), WO 2005/117909 (US Nat'l Stage Application Serial № 11/568,173), WO 2005/030140 (US Nat'l Stage Application Serial № 10/573,336), WO 2004/050681 US Nat'l Stage Application Serial № 10/533,555), WO 2005/112932 (US Nat'l Stage Application Serial № 11/568,789) і WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial № 10/522,004), повністю включених у даний опис за допомогою посилання. Зокрема, заявки, зазначені в цьому абзаці, включені як конкретні приклади й основні варіанти реалізації (а також з метою пояснення визначень, пов'язаних з термінами, що використовуються в описі варіантів реалізації) відносно сполук, що обумовлюють практичне застосування винаходу. У цих джерелах інформації також описані методики *in vitro*, що застосовуються для практичного здійснення винаходу.

Термін "інгібітор SRC та/або ABL кінази" включає, наприклад, дазатиніб (dasatinib), іматиніб (Глівек®) (imatinib, Gleevec®) і сполуки, описані в документі WO 2006/074057.

Термін "таксан (таксани)" включає, наприклад, одну або кілька наступних речовин: Паклітаксел (Таксол®) (Paclitaxel, Taxol®) і Доцетаксел (Таксотер®) (Docetaxel, Taxotere®).

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки згідно із даним винаходом, яка при введенні пацієнтові полегшує симптоми захворювання. Кількість сполуки згідно із даним винаходом, яка становить "терапевтично ефективну кількість", змінюється залежно від сполуки, хворобливого стану та його тяжкості, віку пацієнта тощо. Терапевтично ефективна кількість може бути визначена загальноприйнятим способом фахівцем у даній галузі техніки, виходячи з його знань й з урахуванням даного опису.

Термін "інгібітор топоізомерази" включає, наприклад, одну або декілька наступних речовин: амсакрин (amsacrine), камптотецин (camptothecin), етопозид (etoposide), етопозидфосфат

(etoposide phosphate), ексатекан (exatecan), іринотекан (irinotecan), луртотекан (lurtotecan), теніпозид (teniposide) і топотекан (topotecan).

Термін "лікування" захворювання, розладу або синдрому, що використовується у даному описі, включає (i) попередження захворювання, розладу або синдрому у людини, тобто недопущення розвитку клінічних симптомів захворювання, розладу або синдрому у тварини, яка може бути піддана ризику захворювання або схильна до захворювання, розладу або синдрому, але у якої ще не виявлені або не діагностовані симптоми захворювання, розладу або синдрому; (ii) інгібування захворювання, розладу або синдрому, тобто уповільнення його розвитку; та (iii) ослаблення захворювання, розладу або синдрому, тобто досягнення ремісії захворювання, розладу або синдрому. Як відомо в даній галузі техніки, може знадобитися системне регулювання лікування залежно від місця доставки, віку, маси тіла, загального стану, здоров'я, статі, дієти, тривалості введення, взаємодії лікарських препаратів і тяжкості стану; який визначається спеціалістом у даній галузі техніки шляхом проведення стандартного дослідження. Згідно з іншим варіантом реалізації, термін "лікування" захворювання, розладу або синдрому, що використовується у даному описі, включає (i) інгібування захворювання, розладу або синдрому, тобто уповільнення його розвитку; та (ii) ослаблення захворювання, розладу або синдрому, тобто досягнення ремісії захворювання, розладу або синдрому.

Термін "інгібітор VEGFR" включає, наприклад, одну або декілька наступних речовин: VEGF Trap, ZD6474 (вандетаніб, Зактима (vandetanib, Zactima)), сорафеніб (sorafenib), Ангріозим (Angiozyme), AZD2171 (цедіраніб (cediranib)), пазопаніб (pazopanib), акситиніб (axitinib), SU5416 (семаксаніб (semaxanib)), PTK787 (ваталаніб (vatalanib)), AEE778, RAF 265, сунітиніб (Сутент) (sunitinib, Sutent), N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-({(3aR, 5r, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[c]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-({(3aR, 5r, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[c]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-({(3aR, 5s, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[c]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-({(3aR, 5s, 6aS)-2-метилоктагідроциклопента[c]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, сполуки, наведені в Таблиці 7, і сполуки, описані в джерелах інформації WO 2004/050681 й WO 2004/006846.

Варіанти реалізації винаходу

У нижченаведених абзацах представлено кілька варіантів реалізації сполук, які можуть бути використані для практичного застосування винаходу. У кожному прикладі варіант реалізації включає як перераховані сполуки, так і конкретні ізомери й суміші ізомерів. Крім того, у кожному прикладі варіант реалізації включає фармацевтично прийнятні солі, гідрати та/або сольвати перерахованих сполук та їх будь-які конкретні ізомери або суміші ізомерів.

Один варіант реалізації винаходу (A) стосується сполуки Формули I, де R<sup>1</sup> являє собою можливо заміщений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, вибрані з -O-, -S- й -NH-; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації винахід стосується сполуки Формули I, де R<sup>1</sup> являє собою можливо заміщений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл, що містить -O- і -NH-; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації винахід стосується сполуки Формули I, де R<sup>1</sup> являє собою можливо заміщений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл, що містить один -O-; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

В іншому варіанті реалізації (B1) винахід стосується сполуки Формули I, де R<sup>1</sup> являє собою можливо заміщений тетрагідрофураніл або можливо заміщений тетрагідропіраніл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

Іншим варіантом реалізації винаходу (B2) є сполука Формули I, де R<sup>1</sup> являє собою можливо заміщений піролідиніл або можливо заміщений піперидиніл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

Іншим варіантом реалізації винаходу (C) є сполука Формули I, де R<sup>6</sup> являє собою 5-членний гетероарил, можливо заміщений однією, двома або трьома групами R<sup>9</sup>; а R<sup>9</sup> (за наявності) і всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

Іншим варіантом реалізації винаходу (D) є сполука Формули I, де R<sup>6</sup> являє собою 6-членний гетероарил, можливо заміщений однією, двома або трьома групами R<sup>9</sup>; а R<sup>9</sup> (за наявності) і всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому прикладі варіанта реалізації (D) сполукою Формули I є сполука, в якій R<sup>6</sup> являє собою незаміщений 6-членний гетероарил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

Іншим варіантом реалізації винаходу (E) є сполука Формули I, де R<sup>6</sup> являє собою 5-членний



5

10

15

20

25

35

45

55

60

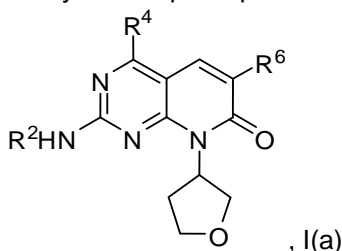


Іншим варіантом реалізації винаходу (S) є сполука Формули I, де  $R^2$  являє собою алкіл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою метил або етил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". У ще одному варіанті реалізації винаходу  $R^2$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

Іншим варіантом реалізації винаходу (T) є сполука Формули I, де  $R^2$  являє собою водень; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

Іншим варіантом реалізації винаходу (U) є сполука Формули I, де  $R^6$  можливо заміщений однією групою  $R^9$ ; а  $R^9$  (за наявності) являє собою алкіл, алкоксилалкіл або алкоксикарбоніл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". Іншим варіантом реалізації винаходу є сполука Формули I, де  $R^6$  можливо заміщений однією групою  $R^9$ ; а  $R^9$  (за наявності) являє собою метил, етил, ізопропіл, метоксиметил, етоксиметил або трет-бутоксикарбоніл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

Наступний варіант реалізації винаходу (V) стосуються сполуки Формули I(a)



де  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  і всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою водень; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a).

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^4$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a).

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою водень;  $R^4$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a).

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою алкіл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a). В іншому варіанті сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a).

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою алкіл;  $R^4$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a). В іншому варіанті сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою метил або етил;  $R^4$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a).

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^6$  являє собою піразоліл, імідазоліл, тієніл, піроліл, фураніл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами  $R^9$ ; а  $R^9$  і всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a). В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^6$  являє собою піразоліл, імідазоліл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами  $R^9$ ; а  $R^9$  і всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(a). В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^6$  являє собою незаміщений піразоліл, незаміщений імідазоліл або незаміщений тіазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^6$  являє собою незаміщений піразоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^6$  являє собою незаміщений імідазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^6$  являє собою незаміщений тіазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де група  $R^6$  незаміщена; а  $R^2$  і  $R^4$  є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє

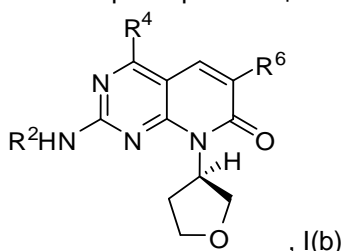
собою водень;  $R^4$  являє собою метил;  $R^6$  являє собою піразоліл, імідазоліл, тієніл, піроліл, фураніл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами  $R^9$ ; а група  $R^9$  є такою, як визначено для сполуки Формули I(a). В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою водень;  $R^4$  являє собою метил;  $R^6$

являє собою піразоліл, імідазоліл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами  $R^9$ ; а група  $R^9$  є такою, як визначено для сполуки Формули I(a). В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою водень;  $R^4$  являє собою метил;  $R^6$  являє собою незаміщений піразоліл, незаміщений імідазоліл або незаміщений тіазоліл.

В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою метил або етил;  $R^4$  являє собою метил;  $R^6$  являє собою піразоліл, імідазоліл, тієніл, піроліл, фураніл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами  $R^9$ ; а група  $R^9$  є такою, як визначено для сполуки Формули I(a). В іншому прикладі варіанта реалізації (V) сполукою Формули I(a) є сполука, де  $R^2$  являє собою метил або етил;  $R^4$

являє собою метил;  $R^6$  являє собою піразоліл, імідазоліл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами  $R^9$ ; а група  $R^9$  є такою, як визначено для сполуки Формули I(a).

Інший варіант реалізації винаходу (W) стосується сполуки Формули I(b)



де  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  і всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

В іншому прикладі варіанта реалізації (W) сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^2$  являє собою водень; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b).

В іншому прикладі варіанта реалізації (W) сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^4$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b).

В іншому прикладі варіанта реалізації (W) сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^2$  являє собою водень;  $R^4$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b).

В іншому прикладі варіанта реалізації (W) сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^2$  являє собою алкіл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b). В іншому варіанті сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^2$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b).

В іншому прикладі варіанта реалізації (W) сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^2$  являє собою алкіл;  $R^4$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b). В іншому варіанті сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^2$  являє собою метил або етил;  $R^4$  являє собою метил; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b).

В іншому прикладі варіанта реалізації (W) сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^6$  являє собою піразоліл, імідазоліл, тієніл, піроліл, фураніл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами  $R^9$ ; а  $R^9$  і всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b). В іншому варіанті сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^6$  являє собою піразоліл, імідазоліл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами  $R^9$ ; а  $R^9$  і всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I(b). В іншому варіанті сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^6$  являє собою незаміщений піразоліл, незаміщений імідазоліл або незаміщений тіазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^6$  являє собою незаміщений піразоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^6$  являє собою незаміщений імідазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті сполукою Формули I(b) є сполука, де  $R^6$  являє собою незаміщений тіазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

В іншому прикладі варіанта реалізації (W) сполукою Формули I(b) є сполука, де група  $R^6$











піразоліл, незаміщений імідазоліл або незаміщений тіазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(g) є сполука, де R<sup>6</sup> являє собою незаміщений піразоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(g) є сполука, де R<sup>6</sup> являє собою незаміщений імідазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу". В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(g) є сполука, де R<sup>6</sup> являє собою незаміщений тіазоліл; а всі інші групи є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

В іншому прикладі варіанта реалізації (BB) сполукою Формули I(g) є сполука, де група R<sup>6</sup> незаміщена; а R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> є такими, як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу".

В іншому прикладі варіанта реалізації (BB) сполукою Формули I(g) є сполука, де R<sup>2</sup> являє собою водень; R<sup>4</sup> являє собою метил; R<sup>6</sup> являє собою піразоліл, імідазоліл, тієніл, піроліл, фураніл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами R<sup>9</sup>; а група R<sup>9</sup> є такою, як визначено для сполуки Формули I(g). В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(g) є сполука, де R<sup>2</sup> являє собою водень; R<sup>4</sup> являє собою метил; R<sup>6</sup> являє собою піразоліл, імідазоліл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами R<sup>9</sup>; а група R<sup>9</sup> є такою, як визначено для сполуки Формули I(g). В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(g) є сполука, де R<sup>2</sup> являє собою водень; R<sup>4</sup> являє собою метил; R<sup>6</sup> являє собою незаміщений піразоліл, незаміщений імідазоліл або незаміщений тіазоліл.

В іншому прикладі варіанта реалізації (BB) сполукою Формули I(g) є сполука, де R<sup>2</sup> являє собою метил або етил; R<sup>4</sup> являє собою метил; R<sup>6</sup> являє собою піразоліл, імідазоліл, тієніл, піроліл, фураніл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами R<sup>9</sup>; а група R<sup>9</sup> є такою, як визначено для сполуки Формули I(g). В іншому варіанті реалізації сполукою Формули I(g) є сполука, де R<sup>2</sup> являє собою метил або етил; R<sup>4</sup> являє собою метил; R<sup>6</sup> являє собою піразоліл, імідазоліл або тіазоліл, кожен з яких можливо заміщений однією, двома або трьома групами R<sup>9</sup>; а група R<sup>9</sup> є такою, як визначено для сполуки Формули I(g).

В іншому варіанті реалізації винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату й фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник.

Іншим аспектом винаходу є спосіб інгібування проліферативної активності в клітині, який включає введення в клітину або групу клітин ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату і додатково можливо у вигляді її фармацевтичної композиції.

Іншим варіантом реалізації винаходу (CC) є спосіб лікування захворювання, розладу або синдрому, коли захворювання пов'язане з неконтрольованою, аномальною та/або небажаною клітинною активністю, викликану безпосередньо або опосередковано PI3K $\alpha$ ; який включає введення людині, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I (як визначено в розділі "Суть винаходу") або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фармацевтичної композиції. Зокрема, цією сполукою є сполука Формули I (як визначено в розділі "Суть винаходу").

Інший варіант реалізації винаходу (DD) стосується способу лікування захворювання, розладу або синдрому, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або введення фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник.

В іншому варіанті реалізації винаходу (EE) захворюванням є рак.

В іншому прикладі варіанта реалізації (FF) раком є рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак ендометрія, рак шлунка (включаючи гастроінтестинальні карциноїдні пухлини й стромальні пухлини), гліобластому, печінково-клітинний рак, дрібноклітинний рак легень, недрібноклітинний рак легень, меланому, рак яєчників, рак шийки матки, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, гострий мієлобластний лейкоз (AML), хронічний мієлолейкоз (CML), неходжкінську лімфому або рак щитовидної залози. В іншому варіанті реалізації раком є рак яєчників, рак шийки матки, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки або гліобластома. В іншому прикладі варіанта реалізації (T) сполуку Формули I вибирають із Таблиці 1.

Інший варіант реалізації винаходу (GG) являє собою спосіб лікування раку, що включає



введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними агентами.

В іншому прикладі варіанта реалізації (GG) один або декілька хіміотерапевтичних агентів незалежно вибирають із наступних речовин: рапаміцин (rapamycin), аналог рапаміцину, алкілюючий агент, таксан (taxane), платин (platin), інгібітор EGFR й інгібітор ErbB2. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із наступних речовин: рапаміцин (rapamycin), темозоломід (temozolomide), паклітаксел (paclitaxel), доцетаксел (docetaxel), карбоплатин (carboplatin), цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin), гефітініб (Ipecsa®) (gefitinib, Iressa®), ерлотиніб (Тарцева®) (erlotinib, Tarceva®), Зактима (ZD6474) (Zactima), HKI-272, пелітиніб (pelitinib), канертиніб (canertinib) і лапатиніб (lapatinib). В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із наступних речовин: рапаміцин (rapamycin), темозоломід (temozolomide), паклітаксел (paclitaxel), доцетаксел (docetaxel), карбоплатин (carboplatin), трастузумаб (trastuzumab), ерлотиніб (erlotinib) і лапатиніб (lapatinib). В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із наступних речовин: рапаміцин (rapamycin), паклітаксел (paclitaxel), карбоплатин (carboplatin) й ерлотиніб (erlotinib).

В іншому прикладі варіанта реалізації (GG) один або декілька хіміотерапевтичних агентів незалежно вибирають із наступних речовин: платин (platin) і таксан (taxane). В іншому варіанті один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із наступних речовин: карбоплатин (carboplatin), цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin) і паклітаксел (paclitaxel).

В іншому прикладі варіанта реалізації (GG) один або декілька хіміотерапевтичних агентів є інгібіторами EGFR. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти є інгібіторами EGFR. В іншому варіанті реалізації один з хіміотерапевтичних агентів є інгібітором EGFR, вибраним з наступних речовин: лапатиніб (Тикерб®) (lapatinib, Tykerb®), гефітініб (Ipecsa®) (gefitinib, Iressa®), ерлотиніб (Тарцева®) (erlotinib, Tarceva®), Зактима (Zactima) (ZD6474), AEE778, HKI-272, EKB-569 і CI1033.

В іншому прикладі варіанта реалізації (GG) один або декілька хіміотерапевтичних агентів являють собою інгібітори ErbB2. В іншому варіанті реалізації один з хіміотерапевтичних агентів являє собою інгібітор ErbB2, вибраний з лапатинібу (lapatinib), EXB-569, HKI272, CI1033 і PKI-166.

В іншому прикладі варіанта реалізації (GG) один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають із наступних речовин: рапаміцин (rapamycin), CCI-779, AP23573, RAD 001, TAFA 93, PI103 і SF1126. В іншому варіанті реалізації одним з хіміотерапевтичних агентів є рапаміцин (rapamycin).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо додатково у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з опроміненням.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома антитілами.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з хірургічним втручанням.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольову та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами гормонотерапії.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування гострого мієлобластного лейкозу, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольову та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник; у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними із трансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин периферичної крові, опромінення, застосування одного або декількох антитіл й одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації антитіло вибирають із наступних речовин: Джемтузумаб озогаміцин (Мілотарг) (Gemtuzumab ozogamicin, Mylotarg), <sup>9</sup>IGF-1R A12 МоАб, <sup>9</sup>IGF-1R 19D12 МоАб, <sup>9</sup>IGF-1R h7C10 МоАб, <sup>9</sup>IGF-1R CP-751871 МоАб і трастузумаб (trastuzumab). В іншому варіанті реалізації один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають із наступних речовин: Іматиніб (наприклад, Глівек®) (Imatinib, Gleevec®), РКС412, СЕР-701, даунорубіцин (daunorubicin), доксорубіцин (doxorubicin), цитарабін (ara-c) (cytarabine), антрациклінові препарати, такі як даунорубіцин (daunorubicin) або ідарубіцин (Дауноміцин, Ідаміцин) (idarubicin, Daunomycin, Idamycin), 6-тіогуанін і гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, такий як Нейпоген (Neupogen) або Лейкін (Leukine).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування хронічного мієлолейкозу (CML), що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольову та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g), або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними із трансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин периферичної крові, опромінення, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів, імунотерапії й застосування одного або декількох антитіл. В іншому варіанті реалізації один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають із наступних речовин: Іматиніб (наприклад, Глівек®) (Imatinib, Gleevec®), РКС412, гідроксіурея (Гідрея) (Hydroxyurea, Hydrea), цитозин (cytosine), цитозин-арабінозид (cytosine arabinoside), дазатиніб (dasatinib), AMN107, VX680 (МК0457) і цитарабін (ara-c) (cytarabine); в іншому варіанті реалізації один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають із Іматинібу (наприклад, Глівек®) (Imatinib, Gleevec®) й дазатинібу (dasatinib). В іншому варіанті реалізації імунотерапію вибирають із терапії інтерфероном, таким як інтерферон-α.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку передміхурової залози, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольову та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання (включаючи кріохірургію), опромінення, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів, одного або декількох антитіл і одного або декількох видів гормонотерапії. В іншому варіанті реалізації одним або декількома антитілами є <sup>9</sup>IGF-1R A12 МоАб, <sup>9</sup>IGF-1R 19D12 МоАб, <sup>9</sup>IGF-1R h7C10 МоАб, <sup>9</sup>IGF-1R CP-751871 МоАб. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти вибирають із наступних речовин: рапаміцин (rapamycin), мітоксантрон (mitoxantrone), преднізон (prednisone), доцетаксел (Тарксотер) (docetaxel, Taxotere), доксорубіцин (doxorubicin), етопозид (etoposide), вінбластин (vinblastine), паклітаксел (paclitaxel) і карбоплатин (carboplatin). В іншому варіанті реалізації одним або двома видами гормонотерапії є андрогенна депривація або супресія андрогенів. В іншому варіанті реалізації одним або двома видами лікування є таксани (taxanes).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування меланоми, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d),

I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, одного або декількох видів імунотерапії, одного або декількох видів гормонотерапії й застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із алкілюючого агента, таксану (taxane), платини (platin) й інгібітору Raf. В іншому варіанті реалізації один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають із наступних речовин: сорафеніб (sorafenib), Паклітаксел (Таксол®) (Paclitaxel, Taxol®), Доцетаксел (Таксотер®) (Docetaxel, Taxotere®), дакарбазин (dacarbazine), рапаміцин (rapamycin), імаїнібу мезилат (Глівек®) (imatinib mesylate, Gleevec®), цисплатин (cisplatin), карбоплатин (carboplatin), дакарбазин (DTIC) (dacarbazine), кармустин (BCNU) (carmustine), вінбластин (vinblastine), темозоломід (Темодар) (temozolomide, Temodar), Мелфалан (Melphalan) й іміквімод (Алдара) (imiquimod (Aldara). В іншому варіанті реалізації один або два види імунотерапії вибирають з іпілімумабу (ipilimumab), інтерферону-альфа (interferon-alpha) та/або інтерлейкіну-2 (interleukin-2). В іншому варіанті реалізації одним або двома видами гормонотерапії є терапія тамоксифеном (tamoxifen).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку товстої або прямої кишки, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або декількох антитіл і одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації хірургічний метод вибирають із місцевого висічення, електрофульгурації, резекції сегмента товстої кишки, поліпектомії, локальної трансанальної резекції, низької передньої резекції, черевно-проміжної екстирпації прямої кишки й ексцентерації органів тазу. В іншому варіанті реалізації один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають із платиновмісної сполуки (включаючи цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin) і карбоплатин (carboplatin)), 5-фторурацилу (5-ФУ) (5-fluorouracil, 5-FU), лейковорину (leucovorin), капецитабіну (Кселода) (Capecitabine, Xeloda), іринотекану (Камптосар) (irinotecan, Camptosar), ФOLFОКСУ (фолінієва кислота, 5-ФУ, Оксалиплатин) (FOLFOX (Folinic acid, 5-FU, Oxaliplatin)) і лейковорину (leucovorin). В іншому варіанті реалізації одне або декілька антитіл вибирають з наступних речовин: цетуксимаб (Ербітукс) (cetuximab, Erbitux) і бевацизумаб (Авастин) (bevacizumab, Avastin).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку підшлункової залози, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення й застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти вибирають із платиновмісної сполуки (включаючи цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin) і карбоплатин (carboplatin)), 5-фторурацилу (5-ФУ) (5-fluorouracil, 5-FU), гемцитабіну (gemcitabine), таксану (taxane) (включаючи паклітаксел (paclitaxel) і доцетаксел (docetaxel)), топотекану (topotecan), іринотекану (irinotecan), капецитабіну (capecitabine), стрептозоцину (streptozocin), ерлотинібу (Тарцева) (erlotinib, Tarceva), цетуксимабу (cetuximab), лейковорину (leucovorin) і капецитабіну (Кселода) (capecitabine, Xeloda).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку молочної залози, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів, одного або

декількох видів гормонотерапії й одного або декількох антитіл. В іншому варіанті реалізації один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають із наступних речовин: лапатиніб (Тикерб®) (lapatinib, Tykerb®), паклітаксел (Таксол®) (Paclitaxel, Taxol®), доцетаксел (docetaxel), капецитабін (сареситабін) (Capecitabine), Циклофосфамід (Цитоксан) (Cyclophosphamide, Cytoxan), ЦМФ (циклофосфамід, фторурацил і метотрексат) CMF (cyclophosphamide, fluorouracil and methotrexate), метотрексат (methotrexate), фторурацил (fluorouracil), доксорубіцин (doxorubicin), епірубіцин (epirubicin), гемцитабін (gemcitabine), карбоплатин (Параплатин) (carboplatin, Paraplatin), цисплатин (Платинол) (cisplatin, Platinol), вінорелбін (Навельбін) (Vinorelbine, Navelbine), капецитабін (Кселода) (Capecitabine, Xeloda), пегільований ліпосомальний доксорубіцин (Доксил) (pegylated liposomal doxorubicin Doxil), альбумінзв'язаний паклітаксел (Абраксан) (albumin-bound paclitaxel Abraxane), АЦ (адріаміцин і циклофосфамід) (AC (adriamycin and Cyclophosphamide)), адріаміцин (adriamycin) і памідронат (памідронат) або золедроновна кислота (zoledronic acid) (для лікування крихкості кісток). В іншому варіанті реалізації один або два види гормонотерапії вибирають із наступних речовин: тамоксифен (tamoxifen), Тореміфен (Фарестон) (Toremifene, Fareston), Фульвестрант (Фазлодекс) (Fulvestrant, Faslodex), Мерестролу ацетат (Мерейс) (Megestrol acetate, Megace) й один або два інгібітори ароматази; в іншому варіанті реалізації один або два інгібітори ароматази вибирають із наступних речовин: летрозол (Фемара) (Letrozole, Femara), анастрозол (Аримідекс) (anastrozole, Arimidex) й ексеместан (Аромазин) (exemestane, Aromasin). В іншому варіанті одне або кілька антитіл вибирають із <sup>125</sup>I-IGF-1R A12 MoAb, <sup>125</sup>I-IGF-1R 19D12 MoAb, <sup>125</sup>I-IGF-1R h7C10 MoAb, <sup>125</sup>I-IGF-1R CP-751871 MoAb, бевацизумабу (Авастин) (Bevacizumab, Avastin) і трастузумабу.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку молочної залози, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, Таблиці 2 і Таблиці 3, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з одного або декількох хіміотерапевтичних агентів і одного або декількох антитіл. В іншому варіанті реалізації один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають із наступних речовин: рапаміцин (гарамусин), лапатиніб (lapatinib) й ерлотиніб (erlotinib). В іншому варіанті реалізації одним з антитіл є трастузумаб (trastuzumab).

Іншим варіантом реалізації винаходу є спосіб лікування недрібноклітинного раку легень, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або декількох антитіл та одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із наступних речовин: цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin), карбоплатин (carboplatin), Зактима (ZD6474) (Zactima ZD6474), Паклітаксел (Paclitaxel), Доцетаксел (Таксотер®) (Docetaxel, Taxotere®), Гемцитабін (Гемзар®) (Gemcitabine, Gemzar®), Вінорелбін (Vinorelbine), Іринотекан (Irinotecan), Етопозид (Etoposide), Вінбластин (Vinblastine), Ерлотиніб (Тарцева®) (Erlotinib, Tarceva®), гефітиніб (Іпеса) (gefitinib, Iressa) і Пеметрексед (Pemetrexed). В іншому варіанті реалізації одним з антитіл є Бевацизумаб (Bevacizumab). В іншому варіанті реалізації хіміотерапевтичний агент вибирають із наступних речовин: цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin), карбоплатин (carboplatin), Паклітаксел (Paclitaxel), Доцетаксел (Таксотер®) (Docetaxel, Taxotere®) й Ерлотиніб (Тарцева®) (Erlotinib, Tarceva®).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування дрібноклітинного раку легень, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти вибирають із наступних

речовин: платин (platin) (такий як цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin) і карбоплатин (carboplatin)), гефітініб (gefitinib), вінорелбін (vinorelbine), доцетаксел (docetaxel), паклітаксел (paclitaxel), етопозид (etoposide), фосфамід (fosfamide), іфосфамід (ifosfamide), циклофосфамід (cyclophosphamide), циклофосфамід/доксорубіцин/вінкристин (CAV)

5 (cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine), доксорубіцин (doxorubicin), вінкристин (vincristine), гемцитабін (gemcitabine), топотекан (topotecan), іринотекан (irinotecan) та метотрексат (methotrexate).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування папілярного або анапластичного раку щитовидної залози, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективною кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, терапії радіоактивним йодом, одного або декількох видів гормонотерапії й застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації один або декілька хіміотерапевтичних агентів вибирають з препаратів тиреоїдних гормонів, Доксорубіцину (Doxorubicin) і платини (platin). В іншому варіанті реалізації одним з видів гормонотерапії є абляція радіоактивним йодом.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку ендометрія, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективною кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, одного або декількох видів гормонотерапії і застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації один або два види гормонотерапії вибирають із наступних речовин: мегестролу ацетат (megestrol acetate), Тамоксифен (Tamoxifen) і прогестин (progesterin), включаючи медрохипрогестерону ацетат (Провера) (Medroxyprogesterone acetate, Provera) і мегестролу ацетат (Мегейс) (Megestrol acetate, Megace). В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти вибирають із платиновмісної сполуки (включаючи цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin) і карбоплатин (carboplatin); в іншому прикладі цисплатин (cisplatin)), таксану (taxane) (включаючи паклітаксел (paclitaxel)), доксорубіцину (Адріаміцин) (doxorubicin, Adriamycin), циклофосфаміду (cyclophosphamide), фторурацилу (5-ФУ) (fluorouracil, 5-FU), метотрексату (methotrexate) і вінбластину (vinblastine).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку яєчників, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективною кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, Таблиці 2 і Таблиці 3, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або декількох антитіл та одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації одне з антитіл вибирають із бевацизумабу (bevacizumab). В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти вибирають із платиновмісної сполуки (включаючи цисплатин (cisplatin), оксалиплатин (oxaliplatin) і карбоплатин (carboplatin)), таксану (taxane) (включаючи паклітаксел (paclitaxel) і доцетаксел (docetaxel)), топотекану (topotecan), антрацикліну (включаючи доксорубіцин (doxorubicin) і ліпосомальний доксорубіцин (liposomal doxorubicin)), гемцитабіну (gemcitabine), циклофосфаміду (cyclophosphamide), вінорелбіну (Навелбін) (Vinorelbine, Navelbine), гексаметилмеламіну (hexamethylmelamine), іфосфаміду (ifosfamide), етопозиду (etoposide), блеомицину (bleomycin), вінбластину (vinblastine), іфосфаміду (ifosfamide), вінкристину (vincristine) і циклофосфаміду (cyclophosphamide). В іншому варіанті реалізації один або кілька видів лікування вибирають з одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із платини (platin) і таксану (taxane).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування гліобластоми, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективною кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d),

I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів, одного або декількох протисудомних агентів та одного або декількох агентів для зменшення пухлини. В іншому варіанті реалізації променевої терапії вибирають із зовнішнього опромінення, внутрішньотканинної радіотерапії й стереотаксичної радіохірургії. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти вибирають із наступних речовин: кармустин (carmustine BCNU), Ерлотиніб (Тарцева) (Erlotinib, Tarceva), бевацизумаб (bevacizumab), гефітініб (Iressa) (gefitinib, Iressa), рапаміцин (rapamycin), темозоломід (temozolomide), цисплатин (cisplatin), BCNU, ломустин (lomustine), прокарбазин (procarbazine) і вінкрисдин (vincristine). В іншому варіанті реалізації один або два протисудомні агенти вибирають із дифенілгідантоїну (Дилантин) (diphenylhydantoin, Dilantin). В іншому варіанті реалізації один або декілька агентів для зменшення пухлини вибирають із дексаметазону (Декадрон) (dexamethasone, Decadron). В іншому варіанті реалізації одним з видів лікування є один або два хіміотерапевтичних агенти; в іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із ерлотинібу (erlotinib) і темозоломід (temozolomide).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку шийки матки, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення й одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації хірургічний метод вибирають із кріохірургії, лазерної хірургії, петльової електрохірургічної резекції, конізації, простої гістеректомії й радикальної гістеректомії й тазової лімфодисекції. В іншому варіанті реалізації опромінення вибирають із названої зовнішньої променевої терапії й брахітерапії. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти вибирають із платиновмісної сполуки (такої як (cisplatin), карбоплатин (carboplatin) і оксалиплатин (oxaliplatin)), паклітакселу (paclitaxel), топотекану (topotecan), іфосфаміду (ifosfamide), гемцитабіну (gemcitabine), вінорелбіну (vinorelbine) і фторурацилу (fluorouracil).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування гастроінтестинальної карциноїдної пухлини, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення, імунотерапії й застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації хірургічний метод вибирають із резекції й електрофульгурації. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти вибирають із наступних речовин: ципрогептадин (ciproheptadine), SOM230, октреотид (octreotide) і ланреотид (lanreotide). В іншому варіанті реалізації імунотерапією є терапія інтерфероном.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування гастроінтестинальної стромальної пухлини, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, опромінення й одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із наступних речовин: іматинібу мезилат (Глівек) (imatinib mesylate, Gleevec), сунітиніб (Сутент) (sunitinib, Sutent) і нілотиніб (AMN107) (nilotinib).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування печінково-клітинної карциноми, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки

Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятої солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, радіочастотної абляції, абляції етанолом, кріохірургії, емболізації печінкової артерії, хіміоемболізації, опромінення й одного або декількох хіміотерапевтичних агентів. В іншому варіанті реалізації хірургічний метод вибирають із резекції й трансплантації. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із наступних речовин: сорафеніб (sorafenib), 5-фторурацил (5-fluorouracil) і цисплатин (cisplatin).

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування неходжкінської лімфоми, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятої солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з одним або декількома видами лікування, вибраними з опромінення, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів, терапії інтерфероном, одного або декількох антитіл і трансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин периферичної крові. В іншому варіанті реалізації один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибирають із наступних речовин: СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин і преднізон) (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone), хлорамбуцил (chlorambucil), флударабін (fludarabine) і етопозид (etoposide). В іншому варіанті реалізації антитіло вибирають із наступних речовин: ритуксимаб (rituximab), ібритумомаб тіуксетан (ibritumomab tiuxetan), тозитумомаб (tositumomab) і алемтузумаб (alemtuzumab); в іншому варіанті реалізації антитілом є ритуксимаб (rituximab).

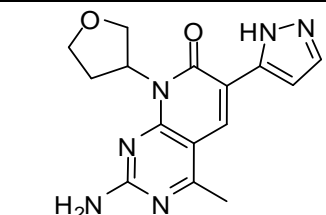
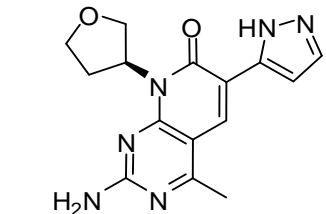
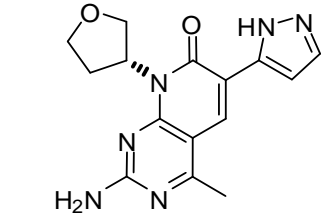
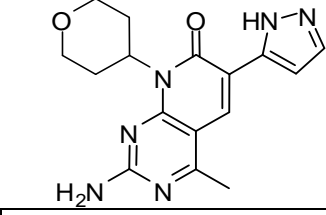
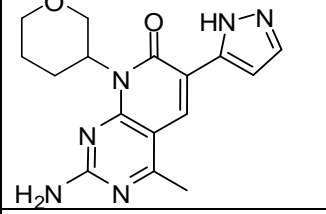
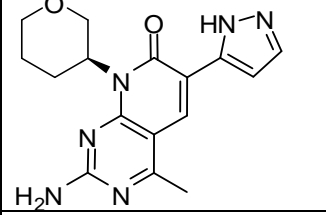
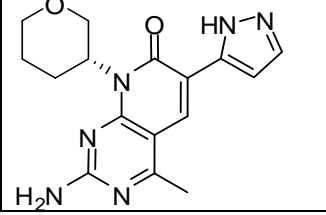
Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятої солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з опроміненням і хірургічним втручанням.

Інший варіант реалізації винаходу являє собою спосіб лікування раку, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, можливо у вигляді її фармацевтично прийнятої солі, сольвату та/або гідрату, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) або I(g) або сполуки, вибраної з Таблиці 1, і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник, у комбінації з опроміненням і одним або двома хіміотерапевтичними агентами.

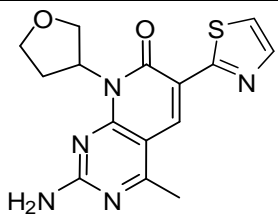
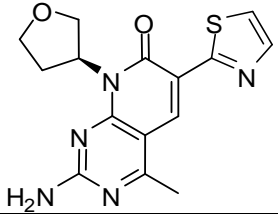
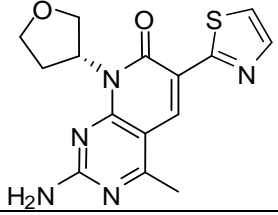
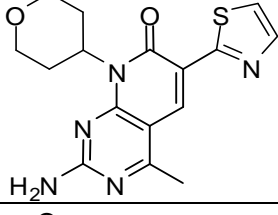
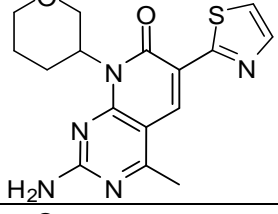
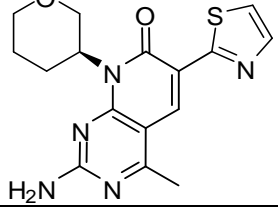
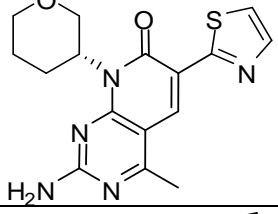
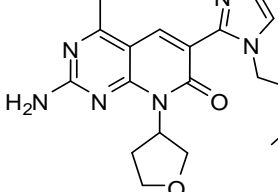
#### Приклади сполук

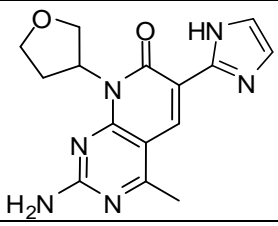
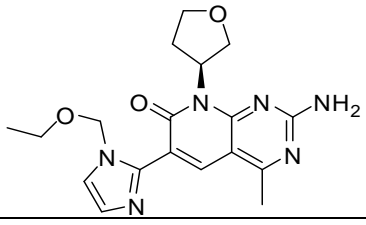
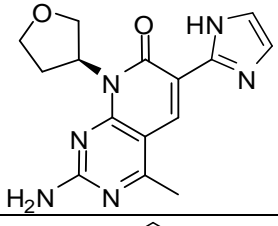
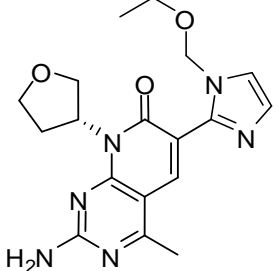
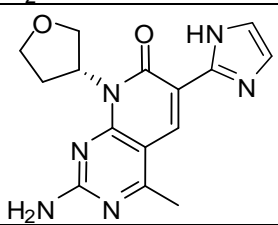
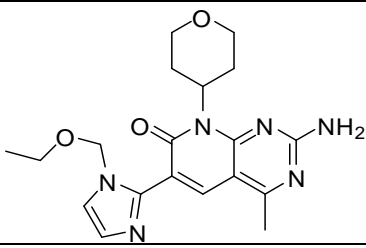
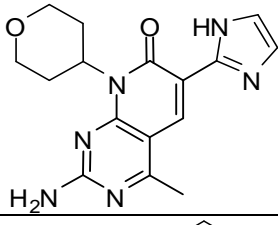
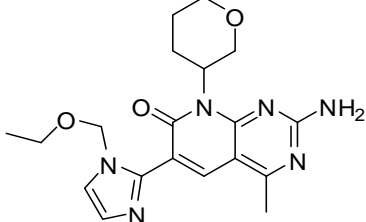
Приклади сполук Формули I представлені нижче. Дані сполуки наведені винятково як приклади і жодним чином не обмежують об'єм винаходу. Назви сполук, представлених у даному винаході, надані згідно із правилами систематичної номенклатури, відповідно до правил Міжнародного Союзу Теоретичної й Прикладної Хімії (IUPAC) (International Union of Pure and Applied Chemistry), Міжнародного Союзу Біохімії й Молекулярної Біології (IUBMB) (International Union of Biochemistry and Molecular Biology) й Хімічної Реферативної служби (CAS) (Chemical Abstracts Service). Назви створювали з використанням версії програмного забезпечення для найменувань ACD/Labs 8.00, версії 8.08. Кожна з перерахованих сполук у Таблиці 1 може бути одержана у вигляді конкретного ізомеру (за необхідності), а також у вигляді її фармацевтично прийнятої солі, сольвату та/або гідрату.

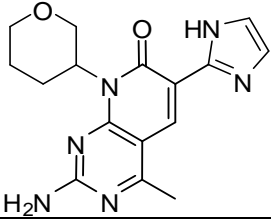
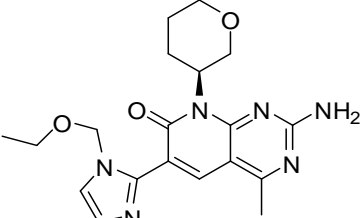
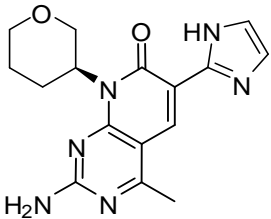
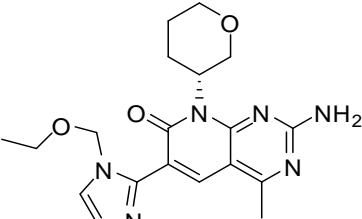
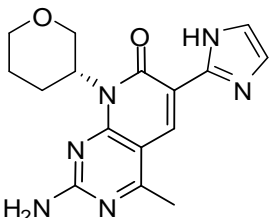
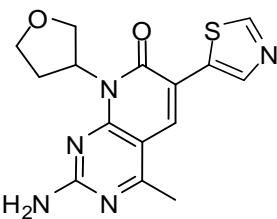
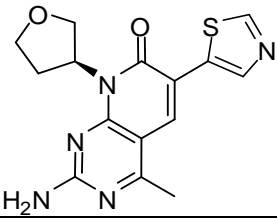
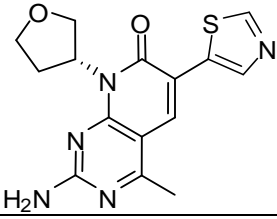
Таблиця 1

Приклад	Структура	Назва
1		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
2		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
3		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
4		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
5		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
6		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
7		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



8		2-аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
9		2-аміно-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
10		2-аміно-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
11		2-аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
12		2-аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
13		2-аміно-4-метил-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
14		2-аміно-4-метил-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
15		2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

16		2-аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
17		2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
18		2-аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
19		2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
20		2-аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
21		2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
22		2-аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
23		2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

24		2-аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
25		2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
26		2-аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
27		2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
28		2-аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
29		2-аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
30		2-аміно-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
31		2-аміно-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

32		2-аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
33		2-аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
34		2-аміно-4-метил-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
35		2-аміно-4-метил-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

#### Системне введення

Відповідно до одного аспекту винаходу, запропоновані фармацевтичні композиції, що містять інгібітор PI3K згідно з винаходом і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник. У деяких інших конкретних варіантах реалізації введення здійснюють перорально. Введення сполук згідно з винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей у чистому вигляді або в складі придатної фармацевтичної композиції можна здійснювати за допомогою будь-якого із загальноприйнятих способів введення або за допомогою агентів, що використовуються для подібних цілей. Таким чином, введення може бути, наприклад, пероральним, назальним, парентеральним (внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або підшкірним), місцевим, трансдермальним, внутрішньовагінальним, інтравезикальним, інтрацистернальним або ректальним у формі твердого, напіврідкого або ліофілізованого порошку або в рідких лікарських формах, наприклад, таких як таблетки, супозиторії, пігулки, м'які еластичні й тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії, аерозолі або інші форми, зокрема, у дозованих лікарських формах точних доз, що придатні для простого введення.

Композиції будуть містити стандартний фармацевтичний носій або наповнювач і сполуку згідно з винаходом як конкретну або одну з можливих активних речовин і, крім того, можуть містити носії й ад'юванти тощо.

Ад'юванти включають консерванти, змочувальні засоби, суспендуючі засоби, підсолоджувачі, віддушки, ароматизуючі добавки, емульгатори й диспергатори. Запобігання розвитку мікроорганізмів може досягатися за рахунок застосування різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти й ін. За необхідності можливе включення ізотонічних засобів, наприклад, цукрів, хлориду натрію й ін. Пролонгована абсорбція ін'єкційної лікарської форми може бути забезпечена застосуванням агентів, які уповільнюють абсорбцію, наприклад, моностеарату алюмінію й желатину.

За необхідності фармацевтична композиція винаходу також може містити невеликі кількості допоміжних речовин, таких як змочувальні засоби або емульгатори, буферні агенти, антиоксиданти, й інших, таких як, наприклад, лимонна кислота, сорбітанмонолаурат, триетаноламінолеат, бутильований гідрокситолуол тощо.

Вибір складу залежить від різних факторів, таких як спосіб введення ліків (наприклад, для перорального введення - склади у формі таблеток, пігулок або капсул) і біодоступність

лікарської сполуки. Останнім часом фармацевтичні склади удосконалюються, особливо це стосується ліків з низькою біодоступністю; в основу було покладено принцип, що біодоступність можна підвищити, збільшивши контактуючу поверхню, тобто зменшивши розмір частин. Наприклад, у патенті США за номером 4107288 описаний фармацевтичний склад з розміром частинок від 10 до 1,000 нм, в якому активна речовина нанесена на матрицю з поперечнозшитих макромолекул. У патенті США за номером 5145684 описане одержання фармацевтичного складу, коли лікарську речовину подрібнюють до наночастинок (середній розмір частинок становить 400 нм) у присутності поверхневого модифікатора, а потім диспергують у рідкому середовищі з утворенням фармацевтичного складу, що має помітно

більш високу біодоступність. Композиції, призначені для парентерального введення, можуть містити фізіологічно прийнятні стерильні водні й неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії й стерильні порошки для готування стерильних розчинів для ін'єкцій або дисперсій. Приклади придатних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або наповнювачів включають воду, етиловий спирт, поліюлі (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і ін.), їх придатні суміші, рослинні олії (такі як оливкова олія) і органічні ефіри для ін'єкцій, такі як етилолеат. Необхідна текучість може бути збережена, наприклад, шляхом використання спеціального покриття, такого як лецитин, за допомогою підтримки необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і за допомогою поверхнево-активних речовин.

Один з конкретних способів введення являє собою пероральне введення з придатним щоденним режимом прийому, який можна регулювати залежно від ступеня тяжкості захворювання, що виліковується.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки й гранули. У таких твердих лікарських формах активну речовину змішують щонайменше з одним стандартним інертним наповнювачем (або носієм), таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, або з (а) наповнювачами або сухими розріджувачами, такими як, наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, (b) зв'язувальними речовинами, такими як, наприклад, похідні целюлози, крохмаль, альгірати, желатин, полівинілпіролідон, сахароза й аравійська камедь, (c) змочувачами, такими як, наприклад, гліцерин, (d) речовинами, що розпадаються, такими як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, кроскармелоза натрію, складні силікати й карбонат натрію, (e) інгібіторами розчинення, такими як, наприклад, парафін, (f) прискорювачами абсорбції, такими як, наприклад, сполуки четвертинного амонію, (g) зволожуючими засобами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину, стеарат магнію й ін., (h) адсорбентами, такими як, наприклад, каолін і бентоніт й (i) ковзними речовинами, такими як, наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію або їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарські форми можуть також містити буферні речовини.

Тверді лікарські форми, як описано вище, можуть бути одержані з покриттями й в оболонці, такий як ентросолубільна оболонка й інші, добре відомі в даній галузі техніки. Вони можуть містити заспокійливі речовини й мати таку композицію, при якій активна сполука або сполуки поступово вивільняються в певній частині кишкового тракту. Прикладами залитих композицій, які можуть бути використані, є полімери й воски. Активні речовини також можуть знаходитися у формі мікрокапсул, якщо необхідно, у суміші з одним або декількома вищезгаданими наповнювачами.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. Такі лікарські форми одержують, наприклад, розчиненням, диспергуванням і т. д. сполуки (сполук) згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та можливих фармацевтичних ад'ювантів у носії, такому як, наприклад, вода, фізіологічний розчин, водний розчин декстрози, гліцерин, етиловий спирт й ін.; солюбілізуючих компонентів і емульгаторів, таких як, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід; оліях, зокрема, бавовняній олії, арахісовій олії, кукурудзяній олії, оливковій олії, касторовій та кунжутній олії, гліцерині, тетрагідрофурфуриловому спирті, поліетиленгліколях і сорбітанових ефірах жирних кислот; або сумішах цих і подібних їм речовин з утворенням розчину або суспензії.

Крім активних сполук, суспензії можуть містити суспендуючі речовини, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксєтиленсорбіт і сорбітанефіри, мікрористалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, або суміші цих сполук тощо.

Композиції для ректального введення являють собою, наприклад, супозиторії, які можуть

бути одержані змішуванням сполук із даним винаходом, наприклад, з придатними неподразнючими наповнювачами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторію, які є твердими при звичайних температурах, але стають рідкими при температурі тіла, а, отже, плавляться у відповідній порожнині тіла, і вивільняють активний компонент.

Лікарські форми для поверхневого застосування сполуки згідно з даним винаходом включають мазі, порошки, спреї й інгаляційні препарати. Активний компонент змішують у стерильних умовах з фізіологічно прийнятним носієм або будь-якими консервантами, буферними розчинами або пропелентами за необхідності. Офтальмологічні склади (мазі для очей, порошки й розчини) також входять в об'єм даного винаходу.

Стиснені гази можуть бути застосовані для диспергування сполуки даного винаходу з одержанням аерозолі. Придатними інертними газами є азот, діоксид вуглецю тощо.

Як правило, залежно від передбачуваного способу введення, фармацевтично прийнятні композиції містять приблизно 1 %-99 % (від загальної маси) сполуки (сполук) згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, і від 99 % до 1 % (від загальної маси) придатного фармацевтичного наповнювача. В одному прикладі композиція включає приблизно 5 %-75 % (від загальної маси) сполуки (сполук) згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі з іншими речовинами, які є придатними фармацевтичними наповнювачами.

Сучасні способи одержання таких лікарських форм відомі або очевидні фахівцям у даній галузі техніки; див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). Така композиція для ведення в будь-якому разі буде містити терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль для лікування хворобливого стану відповідно до основних ідей даного винаходу.

Сполуки згідно із даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати вводять у терапевтично ефективній кількості, яка може варіюватися залежно від ряду факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, метаболічну стабільність і тривалість дії сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, харчування, спосіб і тривалість введення, швидкість виведення з організму, суміжність препаратів, тяжкість конкретного хворобливого стану й сприйнятливості пацієнта до терапії. Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути введені пацієнтові в дозуванні рівня від приблизно 0,1 до приблизно 1,000 мг на добу. Наприклад, для звичайної дорослої людини з масою тіла близько 70 кг на кілограм тіла припадає доза від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг на добу. Однак, конкретна доза, що використовується, може варіюватися. Наприклад, доза може залежати від ряду факторів, включаючи потреби пацієнта, тяжкість стану, що виликовується, і фармакологічну активність сполуки, яка використовується. Будь-який фахівець у даній галузі техніки може визначити оптимальні дози для конкретного пацієнта.

Якщо визначена фіксована доза, така комбінація продуктів містить сполуки згідно з даним винаходом у межах вищевказаного діапазону доз й іншу фармацевтично активну речовину (речовини) у межах прийнятого діапазону доз. Сполуки винаходу, що розглядається, як альтернатива можуть бути послідовно використані з відомим фармацевтично прийнятним агентом (агентами) у випадку, коли комбінований склад не прийнятний.

#### КОРИСНІСТЬ

Сполуки згідно з даним винаходом протестовані за допомогою аналізу, описаного в Прикладі 1 Біологічного дослідження, для визначення інгібуючої активності відносно P13K. Сполуки Формули I ефективні для лікування захворювань, зокрема раку, при яких активність P13K приводить до патології та/або симптоматики захворювання. Наприклад, рак, при якому активність P13K сприяє його розвитку та/або симптоматиці, включає рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак ендометрія, карциному шлунка, гліобластому, печінково-клітинну карциному, дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легень, меланому, рак яєчників, рак шийки матки, рак підшлункової залози, карциному передміхурової залози, гострий мієлобластний лейкоз (AML), хронічний мієлолейкоз (CML) або карциному щитовидної залози.

Придатні аналізи *in vitro* для визначення активності P13K і її інгібування за допомогою сполук відомі в даній галузі техніки. Більш детальний опис аналізу *in vitro* для визначення активності P13K див. нижче в розділі "Приклади біологічних досліджень" (Приклад 1). На основі прикладів, описаних у даному винаході, а також прикладів, відомих з галузі техніки, будь-який фахівець може визначити інгібуючу активність сполуки згідно з даним винаходом.

Дослідження для визначення *in vitro* ефективності при лікуванні раку відомі в даній галузі техніки. Для більш детального опису клітинних аналізів див. нижче розділ "Приклади біологічних досліджень" (Приклад 1, 3 і 4). На основі прикладів, описаних у даному винаході, а також прикладів, відомих з галузі техніки, будь-який фахівець у даній галузі техніки може визначити

клітинну активність сполуки винаходу.

Придатні для раку моделі *in vivo* відомі будь-якому фахівцеві в даній галузі техніки. Для більш детального опису моделей *in vivo* аденокарциноми передміхурової залози, гліобластоми, карциноми легень й аденокарциноми молочної залози див. нижче Приклади 5, 6, 7, 8, 9 і 10 біологічних досліджень; вони можуть бути використані для визначення клітинної активності сполук згідно із даним винаходом.

Загальна схема синтезу

Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути одержані за допомогою способів синтезу, наведених нижче. Вихідні матеріали й реагенти, що використовуються для одержання цих сполук, або постачають такі комерційні фірми, як Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) або Bachem (Torrance, Calif.), або їх одержують способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, керуючись такими джерелами, як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4<sup>th</sup> Edition) і Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Наведені схеми тільки ілюструють деякі способи, за якими можуть бути синтезовані сполуки, згідно із даним винаходом, при цьому зазначені схеми можуть мати різні модифікації, які можуть бути розроблені як можливий варіант фахівцем у даній галузі техніки, на основі даного опису. Вихідні сполуки й інтермедіати реакції можуть бути виділені й очищені, якщо це необхідно, загальновідомими способами, які включають, але не обмежуються такими процесами, як фільтрування, перегонка, кристалізація, хроматографія тощо. Такі сполуки характеризують звичайними параметрами, включаючи фізичні константи й спектральні дані.

Якщо не зазначене інше, описані нижче реакції проводять при атмосферному тиску й при температурі в діапазоні від приблизно -78 °C до приблизно 150 °C, зокрема у діапазоні від приблизно 0 °C до приблизно 125 °C, і більш конкретно при кімнатній температурі (або температурі навколишнього середовища), наприклад при близько 20 °C. Якщо не зазначене інше (як у випадку процесу гідрування), всі реакції проводять в атмосфері азоту.

Проліки можуть бути одержані за допомогою методик, відомих фахівцеві в даній галузі техніки. Ці методики звичайно спрямовані на модифікацію відповідних функціональних груп даної сполуки. Такі модифіковані функціональні групи відновлюють у вихідні функціональні групи за допомогою стандартних дій *in vivo*. Амідни й ефіри сполук згідно із даним винаходом можуть бути одержані стандартними способами. Докладне обговорення проліків презентоване в джерелах T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series і Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які повністю включені в даний опис за допомогою посилання.

Сполуки винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі можуть містити у своїй структурі асиметричні атоми вуглецю або кватернізовані атоми азоту. Сполуки Формули I, які можуть бути одержані нижчеописаними способами, можуть бути представлені у вигляді окремих стереоізомерів, рацематів та у вигляді сумішей енантіомерів і діастереомерів. Ці сполуки також можуть бути представлені у вигляді геометричних ізомерів. Кожен з таких конкретних стереоізомерів, рацематів та їх сумішей і геометричних ізомерів включений в об'єм даного винаходу. Деякі сполуки винаходу можуть бути представлені у вигляді таутомерів. Наприклад, коли присутній кетон або альдегід, молекула може бути представлена в енольній формі; коли присутній амід, молекула може бути представлена у формі імідокислоти, а коли присутній енамін, молекула може бути представлена у формі іміну. Кожен з таких таутомерів включений в об'єм винаходу. Зокрема, імідазол-5-іл і піразол-5-іл також можуть бути представлені у відповідних таутомерних формах: імідазол-4-іл і піразол-5-іл. Незалежно від використовуваної структури або термінології кожен таутомер включений в об'єм винаходу.

Даний винахід також включає похідні N-оксиду й захищені похідні сполук Формули I. Наприклад, коли сполуки Формули I містять окиснюваний атом азоту, цей атом азоту може бути перетворений в N-оксид за допомогою способів, відомих у цій галузі техніки. У випадку, коли сполуки Формули I містять такі групи, як гідроксильна, карбоксильна, тіольна, або будь-які групи, до складу яких входить атом (атоми) азоту, ці групи можуть бути захищені додатною "захищаючою групою" або "захисною групою". Повний список придатних захисних груп можна знайти в джерелі інформації T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1991, яке повністю включене у даний опис за допомогою посилання. Захищені похідні сполук Формули I можуть бути одержані за допомогою способів, загальновідомих в галузі техніки.

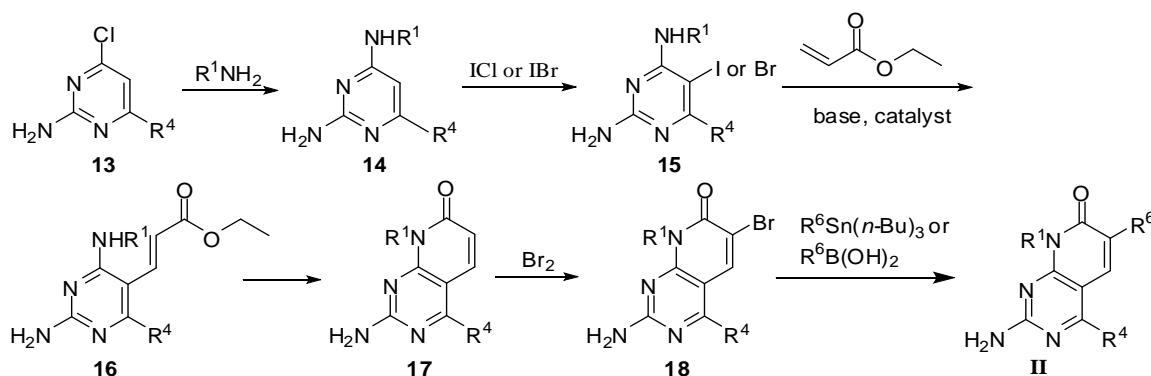
Способи одержання та/або поділу й виділення окремих стереоізомерів з рацемічних сумішей і нерацемічних сумішей стереоізомерів відомі в галузі техніки. Наприклад, оптично активні (R)- і (S)-ізомери можуть бути одержані при використанні хіральних синтонів або хіральних реагентів, або розділені із застосуванням стандартних методів. Енантіомери (R- і S-ізомери) можуть бути розділені за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, наприклад, використовуючи такі процеси, як утворення діастереоізомерних солей або комплексів, які можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією; утворення діастереоізомерних похідних, які можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією, селективна реакція одного енантіомера з енантіомерспецифічним реагентом (наприклад, ферментативне окиснення або відновлення) з наступним поділом модифікованих і немодифікованих енантіомерів; або газорідинна або рідинна хроматографія з хіральною фазою, наприклад, на хіральному носії, такому як кварц (silica), зі зв'язаним хіральним лігандом або в присутності хірального розчинника. Необхідно врахувати, що, коли потрібний енантіомер перетворюють в іншу хімічну сполуку одним з вищеписаних способів, може знадобитися додаткова стадія для того, щоб виділити потрібну енантіомерну форму. Як альтернатива, конкретний енантіомер може бути одержаний за допомогою асиметричного синтезу з використанням оптично активних реагентів, субстратів, каталізаторів або розчинників, або шляхом перетворення одного енантіомера в інший за допомогою асиметричної трансформації. Для суміші енантіомерів, у якій міститься велика кількість певного ізомеру, основний енантіомер може бути додатково збагачений (із супутньою втратою на виході) за допомогою перекристалізації.

Крім того, сполуки згідно із даним винаходом можуть бути представлені як у несольватованій, так і в сольватованій формі з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етиловий спирт тощо. Загалом, сольватовані форми вважають еквівалентними несольватованим формам в межах даного винаходу.

Хімізм одержання сполук винаходу відомий фахівцеві в цій галузі техніки. Дійсно, для одержання сполук згідно з винаходом може існувати не один спосіб. Як конкретні приклади див. M. Barvian et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616; S. N. Vanderwei et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2371-2387; P. L. Toogood et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2388-2406; J. Kaspares et al. Tetrahedron Letters 2003, 44, 4567-4570; і зазначені в цих матеріалах джерела. Див. також Патентну заявку США за номером 2004/0009993 A1 (M. Angiolini et al.), яка повністю включена в даний опис за допомогою посилання, і зазначені в ній джерела. Нижченаведені приклади ілюструють, але не обмежують винахід. Усі зазначені в даному описі джерела повністю включені за допомогою посилання.

Сполука Формули II, де  $R^1$  являє собою 5- або 6-членний гетероциклоалкіл, що містить один гетероатом, яким є (-O-),  $R^2$  являє собою водень,  $R^4$  являє собою метил або етил, а  $R^6$  являє собою 5- або 6-членний гетероарил, можливо заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами  $R^9$  (як визначено для сполуки Формули I у розділі "Суть винаходу"), може бути одержана згідно зі Схемою 1.

Схема 1



Інтермедіат формули 14 одержують реакцією комерційно доступного інтермедіату формули 13 з комерційно доступним первинним аміном  $R^1NH_2$  (так само, як з вільним аміном або його сіллю, такою як сіль HCl) у розчинниках, таких як вода й суміш вода/етиловий спирт, у присутності основи, такої як TEA, і при нагріванні зазначеної реакції. Потім на інтермедіат 14 впливають монохлоридом йоду або монобромідом йоду в розчиннику, такому як метанол, при температурі близько 0 °C і витримують реакцію при кімнатній температурі приблизно протягом ночі або менше, залежно від кількості часу, який необхідний, щоб реакція завершилася з



утворенням сполуки 15. Після завершення реакції залишок може бути розтертий з ацетоном. Як альтернатива, після завершення, реакційна суміш може бути злита з 0,2н. тіосульфатом натрію для зв'язування надлишкового йоду.

Потім інтермедіат 15 реагує в розчиннику, такому як DMA або DMF, з етилакрилатом у присутності основи, такої як триетиламін, і в присутності каталізатора, такого як  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  у присутності (+)BINAP, або такого каталізатора, як  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Реакційну суміш нагрівають приблизно до  $95-100^\circ\text{C}$  і залишають приблизно на ніч або менше, залежно від кількості часу, який необхідний, щоб реакція завершилася з утворенням сполуки 16. Потім сполуку 16 можливо очищають за допомогою колонкової хроматографії.

Сполуку 17 одержують реакцією сполуки 16 з DBU можливо в присутності основи, такої як DIEA, при температурі, близькій до кімнатної. Потім реакційну суміш нагрівають у колбі зі зворотним холодильником або до приблизно  $170^\circ\text{C}$  і залишають до завершення реакції приблизно на 5-15 годин. Після випарювання розчинника залишок розтирають із ацетоном і концентрують фільтруванням з одержанням сполуки 17. Як альтернатива, реакційну суміш залишають охолоджуватися до кімнатної температури, а потім очищають безпосередньо за допомогою колонкової хроматографії.

Сполуку 18 одержують реакцією сполуки 17 із бромуючим реагентом, таким як  $\text{Br}_2$ , у розчиннику, такому як DCM, при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішують протягом, приблизно, від чотирьох годин до ночі. Утворений продукт фільтрують, а потім суспендують у розчиннику, такому як DCM, і проводять реакцію з основою, такою як триетиламін. Органічні шари промивають водою й висушують над осушувачем, таким як  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , з одержанням сполуки 18. Як альтернатива, після завершення, реакційну суміш частково концентрують і додають ацетон з наступним концентруванням і осадженням у розчиннику, такому як етилацетат, який потім може бути відділений шляхом фільтрування з одержанням сполуки 18.

Реакція сполучання Сузукі може бути проведена для сполуки 18 з використанням боронової кислоти (або складного ефіру) формули  $\text{R}^6\text{B}(\text{OH})_2$  у розчиннику, такому як суміш DME- $\text{H}_2\text{O}$  або суміш діоксан- $\text{H}_2\text{O}$ , у присутності каталізатора, такого як  $\text{Pd}(\text{dpppf})_2$ , і в присутності основи, такої як триетиламін. Реакційну суміш нагрівають у колбі зі зворотним холодильником або приблизно до  $95-100^\circ\text{C}$  протягом близько 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розділяють водою й етилацетатом. Після поділу органічний шар висушують над осушувачем, таким як  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , з одержанням сполуки Формули II.

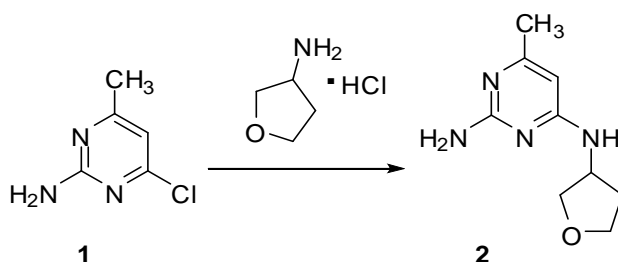
Як альтернатива, реакція сполучання Стіла може бути проведена для сполуки 18 (або як вільна основа, або як сіль, така як сіль  $\text{HBr}$ ) з використанням олововмісного реагенту формули  $\text{R}^6\text{Sn}(\text{n-Bu})_3$ , у розчиннику, такому як толуол, в присутності каталізатора, такого як  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , і можливо в присутності основи, такої як триетиламін, основи Хюніга. Реакційну суміш нагрівають приблизно до  $80-110^\circ\text{C}$  протягом чотирьох годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційна суміш може бути очищена за допомогою колонкової хроматографії з одержанням сполуки Формули II. Як альтернатива, після охолодження до кімнатної температури додають 40 % KF на оксиді алюмінію. Потім суміш фільтрують через целіт для видалення оксиду алюмінію, а потім целіт промивають розчинником, таким як етилацетат. Утворений фільтрат потім може бути промитий 1М водним KF і розчином солі. Органічні шари висушують над осушувачем, таким як  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Потім залишок може бути розтертий із хлористим метилом і гексаном з одержанням сполуки Формули II.

Приклади одержаних сполук

Інтермедіат 6(a)

Гідробромід метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону

Стадія 1

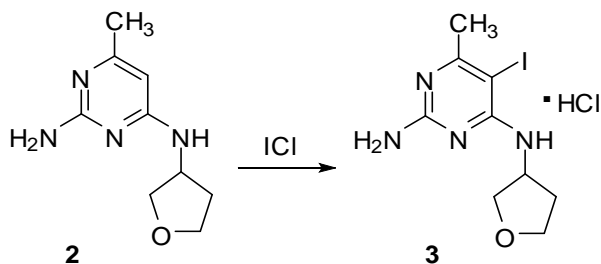


До розчину 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідину (8,10 г, 56,63 ммоль, Aldrich) і гідрохлориду R, S-тетрагідрофуран-3-іламіну (7,0 г, 56,64 ммоль, Small Molecules), додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл), EtOH

(30 мл) і триетиламін (28,0 мл, 198,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в м'яких умовах кипіння зі зворотним холодильником протягом 120 годин. Хід реакції контролювали за допомогою LC/MS (Рідинна хроматографія/Мас-спектрометрія), за результатами яких робили висновки про завершення реакції. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури.

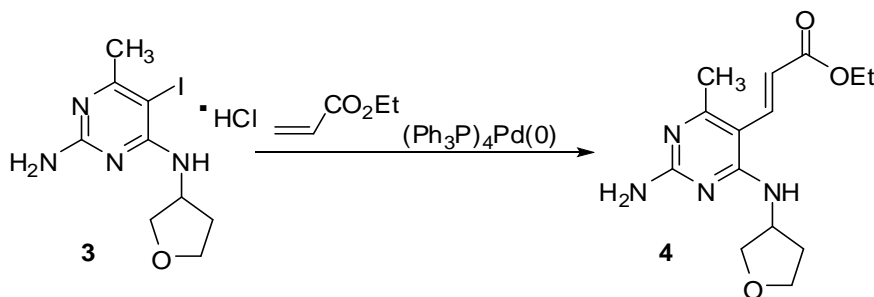
Леткі органічні сполуки видаляли при зниженому тиску, а водний шар промивали етилацетатом (50 мл). Водний шар зменшували приблизно до половини об'єму й висушували в ліофілізаторі протягом ночі з одержанням кількісного виходу 6-метил-N<sup>4</sup>-(тетрагідрофуран-3-іл)піримідин-2,4-діаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CH<sub>3</sub>OD); δ 5,93 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (m, 1H); MS (EI) для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 195,1 [M]<sup>+</sup>.

## Стадія 2



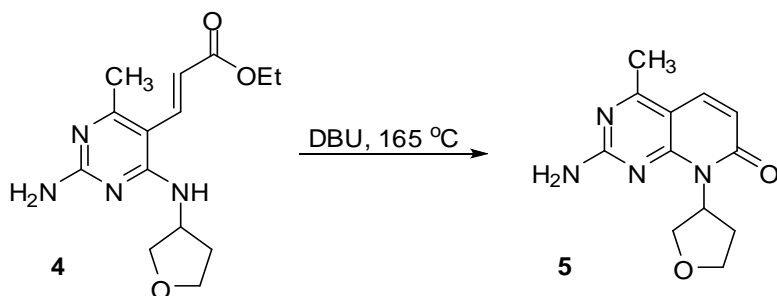
До розчину 6-метил-N<sup>4</sup>-(тетрагідрофуран-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (10,90 г, 56,18 ммоль) у метанолі (150 мл), який був охолоджений на льодяній бані, додавали ICl (1,0M розчин дихлорметану, 85 мл, 84,27 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, хід реакції контролювали за допомогою LC/MS. По завершенні реакції реакційну суміш вливали в 0,2н. тіосульфат натрію й перемішували протягом 20 хвилин для зв'язування надлишкового йоду. До цієї суміші додавали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> для зв'язування HI, що утворився в результаті реакції. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (50 мл x 6) висушували над MgSO<sub>4</sub>. Після фільтрування й випарювання розчинника на роторному випарнику її очищали за допомогою колонкової хроматографії (30 % етилацетат/гексан - 100 % етилацетат) з одержанням твердого 2,53 г (вихід 14,0 %) 5-йод-6-метил-N<sup>4</sup>-(тетрагідрофуран-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді коричневого порошку. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,73 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,06 (m, 1H). MS (EI) для C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>4</sub>O: 321,0 [M]<sup>+</sup>.

## Стадія 3



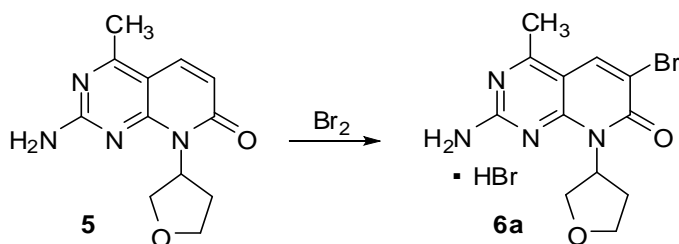
До суміші N<sup>4</sup>-етил-5-йод-6-метилпіримідин-2,4-діаміну (1,80 г, 5,62 ммоль), етилакрилату (1,84 мл, 16,86 ммоль), триетиламіну (2,40 мл, 16,86 ммоль) в DMF (30 мл), яку попередньо продували азотом протягом 5 хвилин, додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 650 мг, 10 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 95 °C і перемішували протягом ночі. По завершенні реакції реакційну суміш вливали в H<sub>2</sub>O і екстрагували етилацетатом (5 разів). Органічний шар висушували над MgSO<sub>4</sub> і концентрували до сухого стану на роторному випарнику. Реакційну суміш очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (50 % етилацетат/гексан - 100 % етилацетат) з одержанням твердого жовтого порошку (1,45 г, вихід 88 %) (E)-етил 3-(2-аміно-4-метил-6-(тетрагідрофуран-3-іламіно)піримідин-5-іл)акрилату. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CdCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, J=15,9 Гц, 2H), 6,05 (d, J=15,9 Гц, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,27 (t, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,64 (m, 1H). MS (EI) для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 293,1 [M]<sup>+</sup>.

## Стадія 4



Круглодонну колбу заповнювали етил (E)-етил 3-(2-аміно-4-метил-6-(тетрагідрофуран-3-іламіно)піримідин-5-іл)акрилатом (1,45 г, 4,96 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-еном (DBU, 3,0 мл, 19,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 170 °С протягом 5 годин, охолоджували до кімнатної температури й відразу очищали за допомогою колонкової хроматографії (100 % етилацетат - 5 % MeOH/етилацетат) з одержанням 2-аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону у вигляді твердого продукту коричневого кольору (623,0 мг, вихід 51 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 6,38 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,36 (q, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,15 (m, 1H) (s, 2H); MS (EI) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ : 247,1  $[\text{MH}]^+$ .

## Стадія 5



До розчину 2-аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (125 мг, 0,508 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали бром (52 мкл, 1,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, хід реакції контролювали за допомогою LC-MS і TLC. По завершенні реакції реакційну суміш концентрували до половини вихідного об'єму й додавали ацетон. Осад виділяли шляхом фільтрування й промивали етилацетатом з одержанням гідроброміду 2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону у вигляді жовтуватого порошку, 185,0 мг (вихід 89 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,45 (br., 2H), 6,20 (m, 1H), 4,20 (q, 1H), 3,85 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (m, 1H); MS (EI) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$ : 324,1  $[\text{M}]^+$ , 326,1  $[(\text{M}+2\text{H})]^+$ .

Інтермедіат 6(b): Аналогічно одержували гідробромід 2-аміно-6-бром-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, замінюючи гідрохлорид R, S-тетрагідрофуран-3-іламіну, що використовується для одержання Інтермедіату 6(a), на гідрохлорид R-тетрагідрофуран-3-іламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,22-6,10 (m, 1H), 6,01 (br s, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H); MS (EI) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$ : 325, 327  $[\text{MH}]^+$  (Br ізотопний патерн). Аналітична HPLC чистота 83 %.

Інтермедіат 6(c): Аналогічно одержували гідробромід 2-аміно-6-бром-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, замінюючи гідрохлорид R, S-тетрагідрофуран-3-іламіну, що використовується для одержання Інтермедіату 6(a), на гідрохлорид S-тетрагідрофуран-3-іламін.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,21-6,10 (m, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,91-3,79 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H); MS (EI) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$ : 325, 327  $[\text{MH}]^+$  (Br ізотопний патерн). Аналітична HPLC чистота 90 %.

Інтермедіат 6(d): Аналогічно одержували гідробромід 2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, замінюючи гідрохлорид R, S-тетрагідрофуран-3-іламіну, що використовується для одержання Інтермедіату 6(a), на тетрагідро-2H-піран-4-амін.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 5,71-5,55 (m, 1H), 5,15 (br s, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,46 (dd, 2H); MS (EI) для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ : 339,

341 [MH]<sup>+</sup> (Br ізотопний патерн). Аналітична HPLC чистота 92 %.

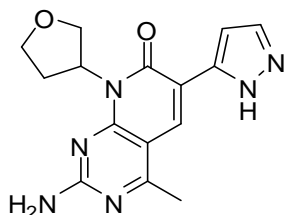
Інтермедіат 6(e): Аналогічно одержували гідробромід 2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, замінюючи гідрохлорид R, S-тетрагідрофуран-3-іламіну, що використовується для одержання Інтермедіату 6(a), на R, S-тетрагідро-2H-піран-3-амін. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 8,41 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 5,53 (bs, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,69 (m, 3H); MS (EI) для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 338,9 (M<sup>+</sup>), 340,9 (M+2).

Інтермедіат 6(f): (S)-2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний способом, описаним для Інтермедіату 6(a), із заміною гідрохлориду R, S-тетрагідрофуран-3-іламіну, що використовується для одержання Інтермедіату 6(a), на гідрохлорид (S)-тетрагідрофуран-3-іламіну.

Інтермедіат 6(g): (R)-2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способу, описаного для Інтермедіату 6(a), із заміною R, S-тетрагідрофуран-3-іламіну гідрохлориду, що використовується для одержання Інтермедіату 6(a), на гідрохлорид (R)-тетрагідрофуран-3-іламіну.

#### Приклад 1

2-Аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Суміш гідроброміду 2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (100 мг, 0,247 ммоль), одержаного описаним для Інтермедіату 6(a) способом, 1H-піразол-5-ілборонової кислоти (41,4 мг, 0,371 ммоль), Pd(dpppf)<sub>2</sub> (20,1 мг, 0,0247 ммоль), TEA (100 мг, 0,99 ммоль), діоксану (0,8 мл) і води (0,2 мл) нагрівали до 95 °C протягом 3 годин (хід реакції контролювали за допомогою LC/MS). Охолоджену до кімнатної температури реакційну суміш розділяли водою й етилацетатом. Після поділу органічний шар висушували Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт 2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (27,7 г, 36 %) одержували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,0 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (bd, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,35~4,20 (m, 1H), 4,05~3,75 (m, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,48~2,40 (m, 1H), 2,13~2,0 (m, 1H); MS (EI) для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 313,2 (M+1<sup>+</sup>).

Сполуки в Прикладах 2, 3, 4 і 5 одержували способами, описаними для Прикладу 1, замінюючи Інтермедіат 6(a), що використовується у Прикладі 1, на Інтермедіат 6(c), Інтермедіат 6(b), Інтермедіат 6(d) і Інтермедіат 6(e) відповідно.

#### Приклад 2

2-Аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,30~6,20 (m, 1H), 6,48~6,38 (m, 1H), 5,46 (bs, 2H), 4,44~4,00 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,55~2,46 (m, 1H), 2,23~2,13 (m, 1H); MS (EI) для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 313,2 (M+1<sup>+</sup>).

#### Приклад 3

2-Аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,48~6,38 (m, 1H), 4,44~4,40 (m, 1H), 4,19~3,97 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,59~2,50 (m, 1H), 2,23~2,15 (m, 1H); MS (EI) для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 313,2 (M+1<sup>+</sup>).

#### Приклад 4

2-Аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,0 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H), 7,7~7,2 (m, 3H), 6,95 (bs, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,2~4,00 (m, 2H), 3,1~2,8 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,50~1,40 (m, 2H), 1,0~0,8 (m, 2H); MS (EI) для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 327,2 (M+1<sup>+</sup>).

#### Приклад 5

2-Аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,0 (bs, 1H), 8,34 (bs, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,32 (bs, 1H), 7,21 (bs, 1H), 6,91 (bs, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,70~1,60 (m, 3H); MS (EI) для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 327,2 (M+1<sup>+</sup>).

#### Приклад 6

2-Аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних вище для Прикладу 1, із

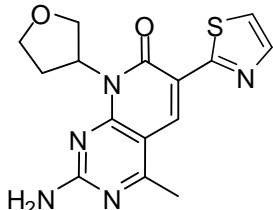
заміною Інтермедіату 6(a) у Прикладі 1 на Інтермедіат 6(f).

#### Приклад 7

2-Аміно-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних вище для Прикладу 1, із заміною Інтермедіату 6(a) у Прикладі 1 на Інтермедіат 6(g).

#### Приклад 8

2-Аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



До розчину 2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (60 мг, 0,185 ммоль), одержаного описаними для Інтермедіату 6(a) способами, у толуолі (5 мл) і трибутилстанілтїазолі (139 мг, 0,370 ммоль) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (21 мг, 10 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C. По закінченні 4 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали 40 % KF на оксиді алюмінію. Після 30 хвилин перемішування при кімнатній температурі, оксид алюмінію відокремлювали шляхом фільтрування на целіті, а целіт промивали етилацетатом. Одержаний фільтрат послідовно промивали 1M водним KF і розчином солі. Органічні шари висушували над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з метиленхлоридом і гексаном з одержанням 2-аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(тіазол-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (58 мг, чистота 85 %), який очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з утворенням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (24 мг, вихід 40 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  8,97 (s, 1H), 7,92 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,43 (q, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,22 (m, 1H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,84 (s, 1H), 7,95 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,30 (qr, 1H), 4,00 (qn, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,10 (m, 1H); MS (EI) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 330,1  $[\text{M}]^+$ . Аналітична HPLC чистота > 96 %.

#### Приклад 9

2-Аміно-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (5,9 мг, вихід 4,9 %) одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 8, замінюючи Інтермедіат 6(a) у Прикладі 8 на Інтермедіат 6(c).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,7 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,46 (q, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,24 (m, 1H); MS (EI) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 330,1 ( $\text{M}^+$ ).

#### Приклад 10

2-Аміно-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (1,0 мг 0,8 %) одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 8, замінюючи Інтермедіат 6(a) у Прикладі 8 на Інтермедіат 6(b).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,44 (q, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (m, 1H); MS (EI) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 330,1 ( $\text{M}^+$ ).

#### Приклад 11

2-Аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-(1,3-тіазол-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 8, замінюючи Інтермедіат 6(a) у Прикладі 8 на Інтермедіат 6(d). MS (EI) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 344,2 ( $\text{M}^+$ ).

#### Приклад 12

2-Аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (8,2 мг, 9 %) одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 8, замінюючи Інтермедіат 6(a) у Прикладі 8 на Інтермедіат 6(e).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,82 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 5,65 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,75 (m, 3H). MS (EI) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 344,2 ( $\text{M}^+$ ).

#### Приклад 13

2-Аміно-4-метил-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних вище для Прикладу 8, із заміною Інтермедіату 6(a) у Прикладі 8 на Інтермедіат 6(f), який може бути одержаний, як описано вище.

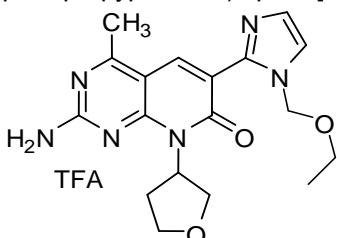
#### Приклад 14

2-Аміно-4-метил-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піrido[2,3-d]піримідин-

7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних вище для Прикладу 8, із заміною Інтермедиату 6(a) у Прикладі 8 на Інтермедіат 6(g), який може бути одержаний, як описано вище.

#### Приклад 15

- 5 Трифторацетатна сіль 2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону



- Суміш гідробромідної солі 2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (150 мг, 0,369 ммоль), одержаної за допомогою способів, описаних для Інтермедиату (a), триетиламіну (0,052 мл, 0,373 ммоль) та 1-етоксиметил-2-трибутилстаніл-1H-імідазолу (чистота 85 %; 720 мг, 1,47 ммоль), одержаного, як описано в джерелі Xie, L. et al. US 2003220348, у толуолі (5 мл) барботували азотом протягом 5 хвилин. Додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (854 мг, 0,738 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 110 °C. По закінченні 1 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й послідовно очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>~60 мл) (з використанням EtOAc-50 % MeOH в EtOAc з 1 % триетиламіном як елюенту). Речовину із найчистіших фракцій потім очищали за допомогою препаративної HPLC (високоєфективної рідинної хроматографії), використовуючи трифтороцтову кислоту як буфер елюенту, з одержанням трифторацетатної солі 2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (40,5 мг, вихід 23 %) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,85-7,70 (br d, 2H), 6,26-6,16 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,21 (q, 1H), 3,98-3,86 (m, 3H), 3,51 (q, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,09 (t, 3H); MS (EI) для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 371 [MH]<sup>+</sup>. Аналітична HPLC чистота > 93 %.

#### Приклад 16

- 25 Трифторацетатну сіль 2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (26 мг, вихід 18 %) одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 15, заміняючи Інтермедіат 6(a) у Прикладі 15 на Інтермедіат 6(c). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,5-6,5 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,5 (q, 1H), 4,3 (t, 1H), 4,3-3,5 (m, 2H), 3,7 (q, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 1H), 1,2 (t, 3H); MS (EI) для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 371 [MH]<sup>+</sup>.

#### Приклад 17

- 35 Трифторацетатну сіль 2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (10,7 мг, вихід 6 %) одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 15, заміняючи Інтермедіат 6(a) у Прикладі 15 на Інтермедіат 6(b). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,5-6,5 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,5 (q, 1H), 4,3 (t, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,22 (t, 3H); MS (EI) для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 371 [MH]<sup>+</sup>. Аналітична HPLC чистота > 92 %.

#### Приклад 18

- 40 2-Аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних у Прикладі 15, із заміною Інтермедиату 6(a) у Прикладі 15 на Інтермедіат 6(d), одержаний, як описано вище.

#### Приклад 19

- 45 2-Аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних у Прикладі 15, із заміною Інтермедиату 6(a) у Прикладі 15 на Інтермедіат 6(e), одержаний, як описано вище.

#### Приклад 20

- 50 2-Аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних у Прикладі 15, із заміною Інтермедиату 6(a) у Прикладі 15 на Інтермедіат 6(f), який може бути одержаний, як описано вище.

## Приклад 21

2-Аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1H-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних у Прикладі 15, із заміною Інтермедіату 6(a) у Прикладі 15 на Інтермедіат 6(g), який може бути одержаний, як описано вище.

## Приклад 22

2-Аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний із продукту Прикладу 15 за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, зокрема, реакцією з придатною кислотою Льюїса й нуклеофілом.

## Приклад 23

2-Аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний із продукту Прикладу 16 за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, зокрема, реакцією з придатною кислотою Льюїса й нуклеофілом.

## Приклад 24

2-Аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний із продукту Прикладу 17 за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, зокрема, реакцією з придатною кислотою Льюїса й нуклеофілом.

## Приклад 25

2-Аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний із продукту Прикладу 18 за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, зокрема, реакцією з придатною кислотою Льюїса й нуклеофілом.

## Приклад 26

2-Аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний із продукту Прикладу 19 за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, зокрема, реакцією з придатною кислотою Льюїса й нуклеофілом.

## Приклад 27

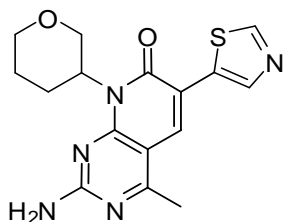
2-Аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний із продукту Прикладу 20 за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, зокрема, реакцією з придатною кислотою Льюїса й нуклеофілом.

## Приклад 28

2-Аміно-6-(1H-імідазол-2-іл)-4-метил-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний із продукту Прикладу 21 за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, зокрема, реакцією з придатною кислотою Льюїса й нуклеофілом.

## Приклад 29

2-Аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Суміш гідробромідної солі 2-аміно-6-бромо-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (155 мг, 0,369 ммоль), одержаної за допомогою способів, описаних для Інтермедіату 6(e), триетиламіну (0,052 мл, 0,373 ммоль) і 5-(трибутилстаніл)тіазолу (700 мг, 1,87 ммоль) у толуолі (5 мл) барботували азотом протягом 5 хвилин. Додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (427 мг, 0,369 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 110 °C. По закінченні однієї години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ~60 мл) (з використанням 0-10 % MeOH в EtOAc як елюенту). Найчистіші фракції поєднували й концентрували, а залишок розтирали з метанолом. Тверду речовину виділяли шляхом фільтрування, промивали метанолом, а потім висушували з одержанням 2-аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (20 мг, вихід 16 %) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,02

(s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,82-1,65 (m, 3H); MS (EI) для  $C_{16}H_{17}N_5O_2S$ : 344 [MH]<sup>+</sup>. Аналітична HPLC чистота > 90 %.

#### Приклад 30

5 2-Аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 29, заміняючи Інтермедіат 6(e) у Прикладі 29 на Інтермедіат 6(a). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,27 (qr, 1H), 3,91 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,06 (m, 1H); MS (EI) для  $C_{15}H_{15}N_5O_2S$ : 330,03 [MH]<sup>+</sup>. Аналітична HPLC чистота > 89 %.

#### 10 Приклад 31

2-Аміно-4-метил-8-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 29, заміняючи Інтермедіат 6(e) у Прикладі 29 на Інтермедіат 6(c). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41 (br, 2H), 6,28 (m, 1H), 4,30 (q, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H); MS (EI) для  $C_{15}H_{15}N_5O_2S$ : 330,1. Аналітична HPLC > 87 % чистота.

#### 15 Приклад 32

2-Аміно-4-метил-8-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (6,1 мг, вихід 7,5 %) одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 29, заміняючи Інтермедіат 6(e) у Прикладі 29 на Інтермедіат 6(b). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,31-6,21 (m, 1H), 4,28 (q, 1H), 3,99-3,84 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H); MS (EI) для  $C_{15}H_{15}N_5O_2S$ : 330 (MH<sup>+</sup>).

#### 20 Приклад 33

2-Аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он одержували за допомогою способів, описаних для Прикладу 29, заміняючи Інтермедіат 6(e) у Прикладі 29 на Інтермедіат 6(d). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,39 (br, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,02 (dd, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 (brd, 2H); MS (EI) для  $C_{16}H_{17}N_5O_2S$ : 344,2. Аналітична HPLC чистота > 95 %.

#### 25 Приклад 34

2-Аміно-4-метил-8-[(3S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних вище для Прикладу 29, із заміною Інтермедіату 6(e) у Прикладі 29 на Інтермедіат 6(f).

#### 30 Приклад 35

2-Аміно-4-метил-8-[(3R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он може бути одержаний за допомогою способів, описаних вище для Прикладу 29, із заміною Інтермедіату 6(e) у Прикладі 29 на Інтермедіат 6(g).

#### 35 Приклади Біологічних дослідів

##### Приклад біологічного досліді 1

Протокол хемілюмінесцентного аналізу для визначення активності PI3Kα з використанням люциферази

40 Активність PI3Kα визначали за результатами вимірювання відсотка АТФ, витраченого в кіназній реакції, із застосуванням хемілюмінесценції із сумішшю люцифераза-люциферин. Реакції проводили в 384-ямкових білих титраційних мікропланшетах із середньою зв'язувальною здатністю (Greiner). Кіназні реакції ініціювали змішуванням тестованих сполук, АТФ, субстрату (PIP2) і кінрази в 20 мкл об'ємі в буферному розчині. Стандартний буфер для визначення активності PI3Kα складався з наступних складових: 50 mM Tris, pH 7,5, 1 mM EGTA, 45 10 mM MgCl, 1 mM DTT і 0,03 % CHAPS. Стандартні концентрації ферменту, АТФ і субстрату становили 0,5-1,1 nM, 1 мкМ і 7,5 мкМ відповідно. Реакційну суміш витримували при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 2 годин. Після завершення кіназної реакції додавали 10 мкМ аліквоти суміші люцифераза-люциферин (Promega Kinase-Glo) та вимірювали хемілюмінесцентний сигнал за допомогою планшет-рідера Victor2 (Perkin Elmer). Загальне споживання АТФ обмежували до 40-60 % і значення IC<sub>50</sub> контрольних сполук добре корелюють із відповідними літературними даними.

Сполуки згідно із даним винаходом були тестовані за допомогою цього аналізу, і продемонстрували здатність зв'язуватися з PI3K. Зокрема, сполуки згідно із даним винаходом продемонстрували афінність до зв'язування з PI3K близько 0,06 мкМ або менше; підмножина цих сполук продемонструвала афінність до зв'язування з PI3K близько 0,05 мкМ або менше; підмножина цих сполук продемонструвала афінність до зв'язування з PI3K близько 0,04 мкМ або менше; підмножина цих сполук продемонструвала афінність до зв'язування з PI3K близько 0,03 мкМ або менше; підмножина цих сполук продемонструвала афінність до зв'язування з PI3K близько 0,02 мкМ або менше; підмножина цих сполук продемонструвала афінність до



зв'язування з PI3K близько 0,01 мкМ або менше.

В одному варіанті реалізації винаходу інгібітор PI3K вибирають із сполук, наведених у Таблиці 1, з афінністю до зв'язування з PI3K близько 0,1 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації інгібітор PI3K вибирають із сполук, наведених у Таблиці 1, з афінністю до зв'язування з PI3K близько 0,06 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації інгібітор PI3K вибирають із сполук, представлених у Таблиці 1, з афінністю до зв'язування з PI3K близько 0,05 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації інгібітор PI3K вибирають із сполук, наведених у Таблиці 1, з афінністю до зв'язування з PI3K близько 0,04 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації інгібітор PI3K вибирають із сполук, наведених у Таблиці 1, з афінністю до зв'язування з PI3K близько 0,03 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації інгібітор PI3K вибирають із сполук, наведених у Таблиці 1, з афінністю до зв'язування з PI3K близько 0,02 мкМ або менше. В іншому варіанті реалізації інгібітор PI3K вибирають із сполук, наведених у Таблиці 1, з афінністю до зв'язування з PI3K близько 0,01 мкМ або менше.

Приклад біологічного досліді 2

Аналіз фосфо-AKT: Клітини PC-3

PC-3 висаджували на 96-ямкові планшети по 24,000 клітини на ямку. Клітини культивували протягом 2 днів, потім на них діяли сполуками в безсироватковому середовищі протягом 3 годин. В останні 10 хвилин додавали EGF (100 нг/мл). Клітини лізували в буфері RIPA. Фосфо T308 Akt (Cell Signaling Technology, 7144) і загальний Akt1 (Cell Signaling Technology, 7142) кількісно визначали за допомогою ELISA (твердофазного імуноферментного аналізу), виконаного згідно із протоколами фірми-виробника. Дані фосфо-Akt приводили до загальних даних Akt. RIPA: 50 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 % Triton X-100, 0,5 % дезоксихолат натрію, 0,1 % SDS, 1 mM EDTA, 1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 mM NaF, 1 mM β-гліцерофосфат, набір інгібіторів протеази (Roche, 11 873 580 001) і суміш інгібіторів протеаз 1 (Sigma, P2850).

Приклад біологічного досліді 3

Аналіз фосфо-S6

Клітини PC-3

PC-3 висаджували на 96-ямкові планшети по 8,000 клітин на ямку. Для кожного експерименту клітини висаджували й піддавали впливу на подвійних планшетах: один планшет для фосфо-S6 Cellelisa і один планшет для загального S6 Cellelisa. Клітини культивували на планшетах протягом трьох днів, потім на них діяли сполуками в безсироватковому середовищі протягом трьох годин у триплікаті. Клітини фіксували 4 % формальдегідом, гасили 0,6 % H<sub>2</sub>O, блокували 5 % BSA, інкубували або з антитілом до фосфо-S6 або з антитілом до загального S6 протягом ночі, інкубували з goat-anti-rabbit-IgG-HRP протягом однієї години й виявляли за допомогою хемілюмінесцентного субстрату.

Приклад біологічного досліді 4

Аналіз PIP

Клітини MCF-7, вирощені в 10-см планшетах, залишають на дві години на DMEM, а потім на них діють сполуками протягом 20 хвилин. Протягом останніх двох хвилин інкубування зі сполуками додають EGF (100 нг/мл) для стимулювання утворення PIP3. Середовище видаляють, а клітини змивають за допомогою 10 % трифтороцтової кислоти. Ліпіди екстрагують із осаду після центрифугування клітинних лізатів. PIP3 у клітинному ліпідному екстракті кількісно визначають за допомогою аналізу Alphascreen, у якому як специфічні проби на PIP3 використовують Grp1-PH. Кількість клітинного PIP3 розраховують виходячи з калібрувальної кривої diC PI (3,4,5) P3.

Приклади біологічних дослідів 5-10

Моделі In vivo

У наступній моделі використовують жіночі й чоловічі особини 5-8 тижневих безтимусних мишей лінії nude (NCr) з вагою приблизно 20 г. Перед початком досліді тваринам дають мінімум 48 годин для адаптації. У процесі дослідів тваринам дають необмежену кількість їжі й води; і тримають у приміщенні з підтриманням температури 70-75 °F і відносній вологості 60 %. 12-годинний цикл дня й 12-годинний цикл ночі витримують за допомогою автоматичних таймерів. Усіх тварин щодня оглядають на предмет загибелі, викликані дією сполук або пов'язаної з пухлиною.

Клітини PC-3 аденокарциноми передміхурової залози людини культивують in vitro в DMEM (Mediatech) з додаванням 20 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніцилін-стрептоміцину й замінних амінокислот при 37 °C у зволоженій атмосфері 5 % CO. На 0 день клітини збирають шляхом трипсинізації й  $3 \times 10^6$  клітин (пересівання 13, 99 % виживаність) в 0,1 мл льодяного збалансованого сольового розчину Хенкса вводять підшкірно в задній пах 5-8 тижневим чоловічим особинам мишей лінії nude. Для ідентифікації кожної миші вводять передавач і

тварин щодня спостерігають на предмет появи клінічних симптомів й виживаності. Масу тіла реєструють щодня.

Клітини U-87 MG гліобластоми людини культивують *in vitro* в DMEM (Mediatech) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніцилін-стрептоміцину й замінних амінокислот при 37 °C у зволоженій атмосфері 5 % CO. На 0 день клітини збирають шляхом трипсинізації й  $2 \times 10^6$  клітин (пересівання 5, 96 % виживаність) в 0,1 мл льодяного збалансованого сольового розчину Хенкса вводять підшкірно в задній пах 5-8 тижневим жіночим особинам мишей лінії nude. Для ідентифікації кожної миші вводять передавач і тварин щодня спостерігають на предмет появи клінічних симптомів і виживаності. Масу тіла реєструють щодня.

Клітини A549 карциноми легень людини культивують *in vitro* в DMEM (Mediatech) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніцилін-стрептоміцину й замінних амінокислот при 37 °C у зволоженій атмосфері 5 % CO. На 0 день клітини збирають шляхом трипсинізації й  $10 \times 10^6$  клітин (пересівання 12, 99 % виживаність) в 0,1 мл льодяного збалансованого сольового розчину Хенкса вводять підшкірно в задній пах 5-8 тижневим жіночим особинам мишей лінії nude. Для ідентифікації кожної миші вводять передавач і тварин щодня спостерігають на предмет появи клінічних симптомів і виживаності. Масу тіла реєструють щодня.

Клітини MDA-MB-468 аденокарциноми молочної залози людини, кількість пересівань <6, зберігають і культивують у лог-фазі росту в модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла (DMEM; Mediatech), що містить L-глутамін, з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніцилін-стрептоміцину й замінних амінокислот при 37 °C у зволоженій атмосфері 5 % CO. На нульовий день клітини збирають шляхом трипсинізації й  $10 \times 10^6$  клітин (пересівання 10, 98 % виживаність) в 0,1 мл льодяного збалансованого сольового розчину Хенкса/50 % Матригель (100 мкл загального об'єму на кожну мишу) вводять підшкірно в жирове тіло молочної залози жіночим особинам мишей лінії nude.

Клітини Calu-6 недиференційованої карциноми легень людини культивують *in vitro* в DMEM (Mediatech) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніцилін-стрептоміцину й замінних амінокислот при 37 °C у зволоженій атмосфері 5 % CO. На 0 день клітини збирають шляхом трипсинізації й  $5 \times 10^6$  клітин (пересівання 8, 96 % виживаність) в 0,1 мл льодяного збалансованого сольового розчину Хенкса вводять підшкірно в задній пах 5-8 тижневим жіночим особинам безтимусних мишей лінії nude. Для ідентифікації кожної миші вводять передавач і тварин щодня спостерігають на предмет появи клінічних симптомів і виживаності. Масу тіла реєструють щодня.

Що стосується підшкірних або внутрішньошкірних пухлин, то середню масу пухлини кожної тварини у відповідних контрольних і лікувальних групах визначали два рази на тиждень протягом усього дослідження. Масу пухлини (TW) визначали вимірюванням перпендикулярних діаметрів за допомогою циркуля з використанням наступної формули:

$$\text{маса пухлини (мг)} = [\text{об'єм пухлини} = \text{довжина (мм)} \times \text{ширина}^2 (\text{мм}^2)]/2.$$

Ці дані реєструють і зображують у вигляді лінійної залежності маси пухлини від кількості днів, що пройшли з часу введення, і представляють графічно як показник швидкостей росту пухлини. Відсоток інгібування росту пухлини (TGI) визначають за допомогою наступної формули:

$$\left[ 1 - \left( \frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right) \right] * 100,$$

де  $X_0$  = середня TW (маса пухлини) усіх пухлин на 0 день,

$X_f$  = TW лікувальної групи на  $f$  день,

$Y_f$  = TW контрольної групи на  $f$  день.

Якщо пухлини регресують нижче вихідних розмірів, то відсоток регресії пухлини визначають за допомогою наступної формули:

$$\left[ 1 - \left( \frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right) \right] * 100.$$

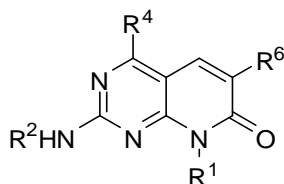
Розмір пухлини розраховують індивідуально для кожної пухлини для одержання середнього значення  $\pm$  величина SEM для кожної експериментальної групи. Статистичну значимість визначають з використанням двостороннього t-критерію Ст'юдента (рівень значимості  $P < 0,05$ ).

Вищевикладений винахід докладно описаний за допомогою ілюстрацій і прикладів для його ясного й повного розуміння. Винахід представлений з посиланнями на різні конкретні варіанти й методики. Однак, необхідно враховувати, що, по суті, можлива множина варіацій і різних

модифікацій на основі матеріалів, викладених в об'ємі даного винаходу. Фахівцям у даній галузі техніки очевидно, що зміни й модифікації реалізації винаходу передбачаються включеними в об'єм прикладеної формули винаходу. Тому слід розуміти, що вищенаведений опис є ілюстративним і не обмежує об'єм винаходу. Отже, об'єм винаходу визначається не вищенаведеним описом, а прикладеною нижче формулою винаходу, повністю включаючи еквіваленти, яким ця формула відповідає. Усі патенти, патентні заявки й публікації, згадані в цій заявці, повністю включені в даний опис за допомогою посилання таким чином, що якби кожен окремий патент, патентна заявка або публікація були включені окремо.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука Формули I



I

або її оптичний ізомер, необов'язково у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, додатково необов'язково у вигляді сольвату або додатково необов'язково у вигляді гідрату, де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл, де гетероцикл містить один гетероатом, який являє собою -O-;

$R^2$  являє собою водень;

$R^4$  являє собою метил;

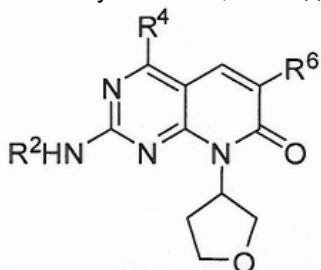
$R^6$  являє собою 5-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією групою  $R^9$ ;

кожна група  $R^9$  (за наявності) незалежно являє собою алкокси.

2. Сполука за п. 1, де  $R^6$  являє собою піразоліл, імідазоліл або тiazоліл, кожний з яких

необов'язково заміщений однією групою  $R^9$ ; де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

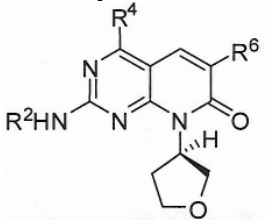
3. Сполука за п. 1, яка відповідає сполуці формули I(a)



I(a)

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

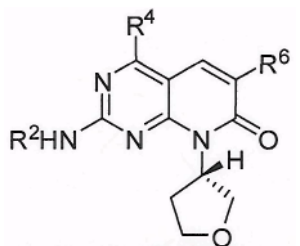
4. Сполука за п. 1, яка відповідає сполуці формули I(b)



I(b)

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

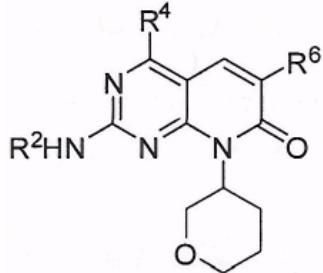
5. Сполука за п. 1, яка відповідає сполуці формули I(c)



I(c)

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

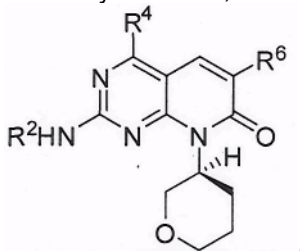
- 5 6. Сполука за п. 1, яка відповідає сполуці формули I(d)



I(d)

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

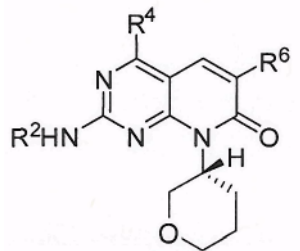
- 10 7. Сполука за п. 1, яка відповідає сполуці формули I(e)



I(e)

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

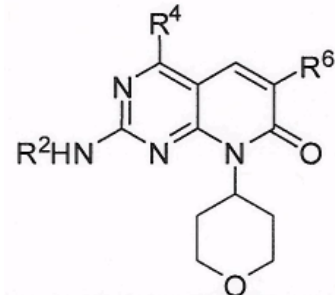
- 15 8. Сполука за п. 1, яка відповідає сполуці формули I(f)



I(f)

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

- 20 9. Сполука за п. 1, яка відповідає сполуці формули I(g)



I(g)

де сполука неов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково неов'язково сольват або додатково неов'язково гідрат.

10. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

[illegible]

де сполука неовов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково неовов'язково сольват або додатково неовов'язково гідрат.

11. Сполука за п. 1, вибрана групи, що складається з:

Назва
2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піразол-5-іл)-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піразол-5-іл)-8-[(3 <i>S</i> )-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піразол-5-іл)-8-[(3 <i>R</i> )-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піразол-5-іл)-8-(тетрагідро-2 <i>H</i> -піран-4-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піразол-5-іл)-8-(тетрагідро-2 <i>H</i> -піран-3-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-[(3 <i>S</i> )-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-[(3 <i>R</i> )-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2 <i>H</i> -піран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону

2-аміно-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-[(3 <i>S</i> )-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-[(3 <i>R</i> )-тетрагідрофуран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2 <i>H</i> -піран-4-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-(тетрагідро-2 <i>H</i> -піран-3-іл)-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-[(3 <i>S</i> )-тетрагідро-2 <i>H</i> -піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону
2-аміно-4-метил-8-[(3 <i>R</i> )-тетрагідро-2 <i>H</i> -піран-3-іл]-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7(8 <i>H</i> )-ону

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

12. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з наступних сполук:

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3*R*)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3*S*)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідро-2*H*-піран-3-іл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3*S*)-тетрагідро-2*H*-піран-3-іл]піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3*R*)-тетрагідро-2*H*-піран-3-іл]піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

13. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з наступних сполук:

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3*R*)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону,

2-аміно-6-{1-[(етилокси)метил]-1*H*-імідазол-2-іл}-4-метил-8-[(3*S*)-тетрагідрофуран-3-іл]піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-ону;

де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник; де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат.

15. Спосіб лікування раку, який полягає в тому, що пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-12, де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват або додатково необов'язково гідрат, або пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник.

16. Спосіб за п. 15, де рак являє собою рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак ендометрія, карциному шлунка, гліобластому, печінковоклітинну карциному, дрібноклітинний рак легень, недрібноклітинний рак легень, меланому, рак яєчників, рак шийки матки, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, гострий мієлобластний лейкоз (AML), хронічний мієлолейкоз (CML), неходжкінську лімфому або карциному щитовидної залози.

17. Спосіб за п. 15, де рак являє собою рак яєчників, рак шийки матки, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки або гліобластому.

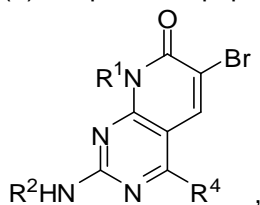
18. Спосіб лікування раку, який полягає в тому, що пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-12, де сполука необов'язково являє собою її фармацевтично прийнятну сіль, додатково необов'язково сольват і додатково необов'язково гідрат, у поєднанні з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів, одного або декількох видів гормонотерапії, одного або декількох антитіл, одного або декількох видів імунотерапії,

терапії радіоактивним йодом і опромінення; або пацієнту вводять фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-12 і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розчинник у поєднанні з одним або декількома видами лікування, вибраними з хірургічного втручання, застосування одного або декількох

5 хіміотерапевтичних агентів, одного або декількох видів гормонотерапії, одного або декількох антитіл, одного або декількох видів імунотерапії, терапії радіоактивним йодом і опромінення.

19. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який полягає в тому, що

(a) інтермедіат формули 1



10

1

де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  є такими, як визначено за п. 1, піддають взаємодії з інтермедіатом формули  $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$  або  $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ , де  $R^6$  і  $R^9$  є такими, як визначено за п. 1, і одержують сполуку за п. 1;

(b) далі необов'язково модифікують одну з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  і  $R^6$ ; і

(c) необов'язково одержують фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або її гідрат.

15

---

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601