

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044635

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.09.19

(21) Номер заявки

201690713

(22) Дата подачи заявки

2014.10.03

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/887,259; 61/888,958; 61/938,026

(32) 2013.10.04; 2013.10.09; 2014.02.10

(33) US

(43) 2016.08.31

(86) PCT/US2014/059026

(87) WO 2015/051244 2015.04.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ИНФИНИТИ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

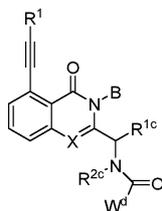
Кастро Альфредо С., Эванс Кэтрин А.,
Джанардананнаир Сомаджаннаир,
Лескарбо Андре, Лю Тао, Тремблэй
Мартин Р. (US)

(74) Представитель:

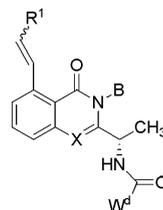
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2013029982
WO-A1-2013012918
US-A1-2013053362
WO-A1-2012037204
WO-A1-2013154878

(57) Здесь описаны соединения Формулы (I'') и Формулы (A) и фармацевтические композиции, которые модулируют активность киназы, включая активность киназы PI3, и соединения, фармацевтические композиции и способы лечения заболеваний и состояний, связанных с активностью киназы, включая активность киназы PI3.



Формула (I'')



Формула (A)

044635 B1

044635 B1

Уровень техники

Активность клеток может регулироваться внешними сигналами, которые стимулируют или ингибируют внутриклеточные события. Процесс, передающий стимулирующие или ингибирующие сигналы в клетку и внутри нее, вызывая внутриклеточный ответ, упоминается как трансдукция сигналов. За последние десятилетия каскады событий трансдукции сигналов были объяснены и, как было обнаружено, они играли центральную роль во множестве биологических реакций. Дефекты в различных компонентах проводящих путей трансдукции сигналов, как было обнаружено, составляли обширное число заболеваний, включая многочисленные формы рака, воспалительных заболеваний, метаболических нарушений, сосудистых и нейронных заболеваний (Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214-2234).

Киназы представляют класс важных сигнальных молекул. Киназы могут в целом классифицироваться на протеинкиназы и липидкиназы, и некоторые киназы демонстрируют двойные специфичности. Протеинкиназы представляют собой ферменты, которые фосфорилируют другие белки и/или сами себя (т.е. аутофосфорилирование). Протеинкиназы могут в целом классифицироваться на три главные группы на основании использования ими субстратов: тирозинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на остатках тирозина (например, *erb2*, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, *src*, *abl*), серин/треонин киназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на остатках серина и/или треонина (например, *mTORC1*, *mTORC2*, ATM, ATR, ДНК-ПК, Akt), и киназы с двойной специфичностью, которые фосфорилируют субстраты на остатках тирозина, серина и/или треонина.

Липидкиназы представляют собой ферменты, которые катализируют фосфорилирование липидов. Эти ферменты, и образующиеся в результате фосфорилированные липиды и полученные из липидов биологически активные органические молекулы играют роль во многих различных физиологических процессах, включая пролиферацию, миграцию, адгезию и дифференцировку клеток. Некоторые липидкиназы являются мембраноассоциированными, и они катализируют фосфорилирование липидов, содержащихся в клеточных мембранах или связанных с ними. Примеры таких ферментов включают фосфоинозитидкиназы (например, PI3-киназы, PI4-киназы), диацилглицеринкиназы и сфингозинкиназы.

Фосфоинозитид-3-киназный (PI3Ks) сигнальный путь является одной из наиболее высоко мутированных систем при раковых заболеваниях человека. Трансдукция сигналов PI3K также является ключевым фактором во многих других заболеваниях у человека. Трансдукция сигналов PI3K участвует во многих болезненных состояниях, включая аллергический контактный дерматит, ревматоидный артрит, остеоартрит, воспалительные заболевания кишечника, хроническую обструктивную болезнь легких, псориаз, диспергировалинный склероз, астму, нарушения, связанные с осложнениями диабета, и воспалительные осложнения сердечнососудистой системы, такие как острый коронарный синдром.

PI3Ks являются членами уникального и консервативного семейства внутриклеточных липидкиназ, которые фосфорилируют группу 3'-ОН на фосфатидилинозитолах или фосфоинозитах. Семейство PI3K включает 15 киназ с различными субстратными специфичностями, характером экспрессии и способами регуляции. Класс I PI3Ks ($p110\alpha$, $p110\beta$, $p110\delta$ и $p110\gamma$), как правило, активируются тирозинкиназами или связанными с G-белком рецепторами, приводя к PIP3, который затрагивает даунстрим-эффекторы, такие как эффекторы пути Akt/PDK1, mTOR, семейство киназ Tec и семейство Rho GTP-аз. Классы II и III PI3Ks играют ключевую роль во внутриклеточном трафике посредством синтеза PI(3)P и PI(3,4)P2. PI3Ks представляют собой протеинкиназы, которые контролируют рост клеток (mTORC1) или контролируют целостность генома (ATM, ATR, ДНК-ПК и hSmg1).

Дельта (δ) изоформа класса I PI3K участвует, в частности, во многих заболеваниях и биологических процессах. PI3K- δ экспрессируется прежде всего в гематопозитических клетках, включая лейкоциты, такие как Т-клетки, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, В-клетки и макрофаги. PI3K- δ интегрально вовлечен в функции иммунной системы млекопитающих, такие как Т-клеточная функция, В-клеточная активация, активация тучных клеток, функция дендритных клеток и активность нейтрофилов. Вследствие их интегральной роли в функции иммунной системы, PI3K- δ также участвуют в механизмах многих заболеваний, связанных с нежелательным иммунным ответом, таких как аллергические реакции, воспалительные заболевания, опосредованный воспалением ангиогенез, ревматоидный артрит и аутоиммунные заболевания, такие как волчанка, астма, эмфизема и другие респираторные заболевания. Другие PI3K класса I, участвующие в функционировании иммунной системы, включают PI3K- γ , который играет роль в трансдукции сигналов лейкоцитов и участвует в воспалении, ревматоидном артрите и аутоиммунных заболеваниях, таких как волчанка. Например, PI3K- γ и PI3K- δ высоко экспрессируются в лейкоцитах и были связаны с адаптивным и врожденным иммунитетом; таким образом, эти изоформы PI3K могут быть важными медиаторами при воспалительных заболеваниях и гематологических злокачественных процессах.

Гамма (γ) изоформа класса I PI3K состоит из каталитической субъединицы p101, которая связана с регуляторной субъединицей p101. PI3K- γ регулируется связанными с G-белком рецепторами (GPCRs) через связь с β/γ субъединицами гетеротримерных G белков. PI3K- γ экспрессируются прежде всего в гематопозитических клетках и кардиомиоцитах и участвуют в функциях тучных клеток и воспалении. Ингибиторы PI3K- γ могут быть использованы для лечения, среди прочего, множества воспалительных за-

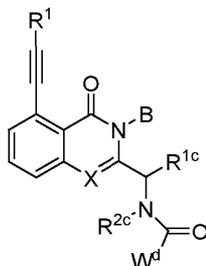
болеваный, аллергий и сердечно-сосудистых заболеваний.

В отличие от PI3K- δ , бета (β) изоформа класса I PI3K, по-видимому, экспрессируется повсеместно. PI3K- β участвует прежде всего в различных типах рака, включая PTEN-отрицательный рак (Edgar et al. Cancer Research (2010) 70 (3) :1164-1172) и HER2-суперэкспрессирующий рак, такой как рак молочной железы и рак яичника.

Сущность изобретения

В настоящем документе описаны соединения, способные селективно ингибировать одну или более изоформ класса I PI3K, существенно не оказывая влияние на активность остальных изоформ того же самого класса.

В одном аспекте, изобретение относится к соединению Формулы (I'')



(I'')

где:

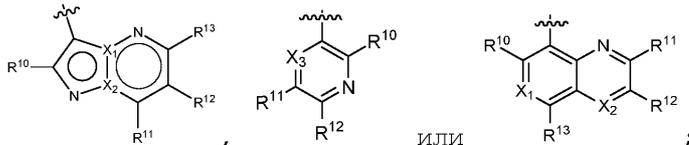
R^1 обозначает водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или $-COR^2$;

B обозначает водород, алкил, циклоалкил или арил;

R^2 обозначает водород;

R^{1c} обозначает водород или алкил;

R^{2c} обозначает водород;



W^d обозначает

где

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо означает C, CR^{13} или N; и R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо обозначает водород, алкил, арил, гетероарил, алкокси или амино; X означает CR^{1a} или N; где R^{1a} означает водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил или CN;

причем каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH, алкокси, NH_2 , NH(алкила), N(алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), CONH $_2$, CONH(алкила), CON(алкил) $_2$, S(O)(алкила), S(O) $_2$ (алкила), циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

причем каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, алкенила, алкинила, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH(алкила), N(алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), CONH $_2$, CONH(алкила), CON(алкил) $_2$, S(O)(алкила) или S(O) $_2$ (алкила);

где каждый алкил независимо означает C_1 - C_{10} алкил;

каждый алкенил независимо означает C_2 - C_{10} алкенил;

каждый алкинил независимо означает C_2 - C_{10} алкинил;

каждый алкокси независимо означает C_1 - C_{10} алкокси;

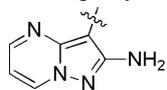
каждый циклоалкил независимо означает C_3 - C_{10} циклоалкил;

каждый арил независимо означает C_6 - C_{14} арил;

каждый гетероциклоалкил независимо означает 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый гетероарил независимо означает 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

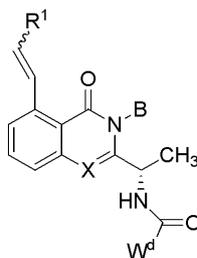
при условии, когда X обозначает CH, B обозначает незамещенный фенил и W^d обозначает



тогда R^1 не обозначает водород, метил, $(CH_2)NH_2$ или $(CH_2)_2NH_2$;

или фармацевтически приемлемой соли этого соединения.

В еще одном аспекте изобретение относится к соединению Формулы (A):

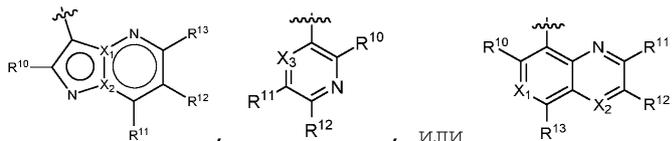


Формула (А),

где

R^1 обозначает водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или $-COR^2$;

B обозначает водород, алкил, циклоалкил или арил;



R^2 обозначает водород; W^d обозначает

где

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо означает C, CR^{13} или N;

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо обозначает водород, алкил, арил, гетероарил, алкокси или амино;

X означает CR^{1a} или N;

где R^{1a} означает водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил или CN;

причем каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH, алкокси, NH_2 , NH(алкила), N(алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), $CONH_2$, CONH(алкила), CON(алкил) $_2$, S(O)(алкила), S(O) $_2$ (алкила), циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

причем каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, алкенила, алкинила, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH(алкила), N(алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), $CONH_2$, CONH(алкила), CON(алкил) $_2$, S(O)(алкила) или S(O) $_2$ (алкила);

где каждый алкил независимо означает C_1 - C_{10} алкил;

каждый алкенил независимо означает C_2 - C_{10} алкенил;

каждый алкинил независимо означает C_2 - C_{10} алкинил;

каждый алкокси независимо означает C_1 - C_{10} алкокси;

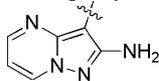
каждый циклоалкил независимо означает C_3 - C_{10} циклоалкил;

каждый арил независимо означает C_6 - C_{14} арил;

каждый гетероциклоалкил независимо означает 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый гетероарил независимо означает 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

при условии: когда X обозначает CH, B обозначает незамещенный фенил и W^d обозначает

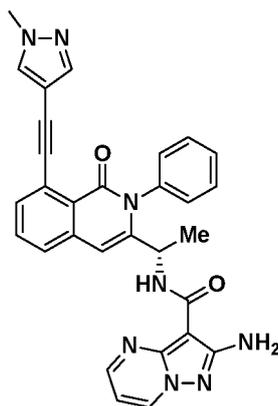


, тогда R^1 не обозначает фенил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество указанных выше соединений и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения, представляющего собой Соединение 4:



Соединение 4,

или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В еще одном другом аспекте, изобретение относится к способу лечения или профилактики опосредуемого РІЗК нарушения у пациента, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества указанных выше соединений, или указанных выше фармацевтических композиций.

Включение путем ссылки

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в этом описании, здесь включены посредством ссылок в той же самой степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специфично и индивидуально указаны как включенные посредством ссылок. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые определения, приведенные здесь, будет обеспечивать контроль.

Подробное описание

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные здесь, имеют те же самые значения, как обычно понимаются специалистом в области, к которой относится это описание.

В рамках изобретения, "агент" или "биологически активный агент" или "второй активный агент" относятся к биологическому, фармацевтическому или химическому соединению или другой группе. Неограничивающие примеры включают простые или сложные органические или неорганические молекулы, пептид, белок, олигонуклеотид, антитело, производное антитела, фрагмент антитела, витамин, производное витамина, углеводов, токсин или химиотерапевтическое соединение и метаболиты этих веществ. Могут быть синтезированы различные соединения, например, малые молекулы и олигомеры (например, олигопептиды и олигонуклеотиды), и синтетические органические соединения, основанные на различных основных структурах. Кроме того, различные естественные источники могут обеспечить соединения для скрининга, такие как растительные или животные экстракты и т.п. Специалист легко поймет, что не существует никакого предела относительно структурной природы агентов согласно этому раскрытию.

Термин "агонист" в рамках изобретения относится к соединению или агенту, имеющему способность инициировать или усиливать биологическую функцию целевого белка или полипептида, такую как увеличение активности или экспрессии целевого белка или полипептида. Соответственно, термин "агонист" определен в контексте биологической роли целевого белка или полипептида. В то время как некоторые агонисты, описанные здесь, специфично взаимодействуют с (например, связываются с) мишенью, соединения и/или агенты, которые инициируют или усиливают биологическую активность целевого белка или полипептида, взаимодействуя с другими членами пути трансдукции сигнала, членом которого является целевой полипептид, также специфично включены в рамки этого определения.

Термины "антагонист" и "ингибитор" используют взаимозаменяемо, и они относятся к соединению или агенту, имеющему способность ингибировать биологическую функцию целевого белка или полипептида, такую как ингибирование активности или экспрессии целевого белка или полипептида. Соответственно, термины "антагонист" и "ингибитор" определены в контексте биологической роли целевого белка или полипептида. В то время как некоторые антагонисты, описанные здесь, специфично взаимодействуют с (например, связываются с) мишенью, соединения, которые ингибируют биологическую активность целевого белка или полипептида, взаимодействуя с другими членами пути трансдукции сигнала, членом которого является целевой белок или полипептид, также специфично включены в рамки этого определения. Неограничивающие примеры биологической активности, ингибируемой антагонистом, включают связанные с развитием, ростом или распространением опухоли или нежелательным иммунным ответом, проявляющимся при аутоиммунном заболевании.

"Противораковый агент", "противоопухолевый агент" или "химиотерапевтический агент" относятся к любому агенту, пригодному для использования в лечении опухолевого состояния. Один класс противораковых агентов включает химиотерапевтические агенты. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических средств и/или других веществ больному раком различными способами, включая внутривенное, пероральное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное, внутривнутрипузырное, подкожное,

чрескожное или щечное введение или ингаляцию, или введение в форме суппозитория.

Термин "пролиферация клеток" относится к явлению, приводящему к изменению числа клеток в результате деления. Этот термин также охватывает рост клеток, приводящий к изменению морфологии клеток (например, увеличению в размере), совместимому с пролиферативным сигналом.

Термин "совместное введение", "вводимый в комбинации с" и их грамматические эквиваленты в рамках изобретения охватывают введение двух или более агентов таким образом, чтобы оба агента и/или их метаболиты присутствовали в организме пациента в одно и то же время. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, описанных здесь, которое является достаточным для того, чтобы произвести желаемый эффект согласно назначению, включая, но не ограничиваясь им, лечение заболевания, как иллюстрируется ниже. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от предполагаемого введения (*in vitro* или *in vivo*) или пациента и подвергаемого лечению болезненного состояния, например, массы тела и возраста пациента, серьезности болезненного состояния, способа введения и т.п., и оно может быть легко определено специалистом. Этот термин также относится к дозе, которая индуцирует особый ответ в клетках-мишенях, например, уменьшение агрегации тромбоцитов и/или миграции клеток. Специфическая доза варьирует в зависимости от, например, особых выбранных соединений, используемого режима введения, от того, вводят ли ее в комбинации с другими агентами, выбора времени введения, ткани, в которую ее вводят, и физической системы доставки, в которую она включена.

В рамках изобретения термины "лечение", "палиативное лечение" и "облегчение" используются взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь ей, терапевтическую выгоду. Терапевтической выгодой считается устранение или облегчение подвергаемой лечению основной патологии. Кроме того, терапевтическая выгода достигается с устранением или облегчением одного или более физиологических симптомов, связанных с основной патологией, таким образом, что улучшение наблюдается у пациента, несмотря на то, что пациент может все еще страдать основной патологией.

В рамках изобретения термины "профилактика" и "предотвращение" относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь ей, профилактическую выгоду. С целью профилактической выгоды фармацевтические композиции могут быть введены пациенту, для которого существует риск развития особого заболевания, или пациенту, сообщающему об одном или более физиологических симптомов заболевания, даже при том, что диагноз этого заболевания мог быть не поставлен.

"Терапевтический эффект", как этот термин использован здесь, охватывает терапевтическую выгоду и/или профилактическую выгоду, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или устранение появления заболевания или состояния, задержку или устранение начала симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или изменение прогрессии заболевания или состояния или любую комбинацию этих эффектов.

"Трансдукция сигнала" является процессом, во время которого стимулирующие или ингибирующие сигналы перемещаются в клетку и внутри клетки, вызывая внутриклеточный ответ. "Модулятор" пути трансдукции сигнала относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, картированных к тому же самому определенному пути трансдукции сигналов. Модулятор может увеличивать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

Термин "селективное ингибирование" или "селективно ингибирует" в применении к биологически активному веществу относится к способности агента селективно уменьшать сигнальную активность мишени по сравнению с нецелевой сигнальной активностью, через прямое или косвенное взаимодействие с мишенью. Например, соединение, которое селективно ингибирует одну изоформу Р3К по сравнению с другой изоформой Р3К, имеет активность по меньшей мере больше чем приблизительно IX против первой изоформы относительно активности соединения против второй изоформы (например, по меньшей мере приблизительно 2X, 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X или 1000X). В некоторых вариантах осуществления эти термины относятся к (1) соединению, описанному здесь, которое селективно ингибирует гамма изоформу по сравнению с альфа, бета или дельта изоформой; или (2) соединению, описанному здесь, которое селективно ингибирует дельта изоформу по сравнению с альфа или бета изоформой. В качестве неограничивающего примера отношение селективности может быть больше, чем приблизительно в 1, больше, чем приблизительно в 2, больше, чем приблизительно в 3, больше, чем приблизительно в 5, больше, чем приблизительно в 10, больше, чем приблизительно в 50, больше, чем приблизительно в 100, больше, чем приблизительно в 200, больше, чем приблизительно в 400, больше, чем приблизительно в 600, больше, чем приблизительно в 800, больше, чем приблизительно в 1000, больше, чем приблизительно в 1500, больше, чем приблизительно в 2000, больше, чем приблизительно в 5000, больше, чем приблизительно в 10000 или больше, чем приблизительно в 20000, где селективность может быть измерена отношением значений IC_{50} , которые в свою очередь могут быть измерены, например, в

тестах *in vitro* или *in vivo*, таких как описанные в Примерах, описанных здесь. В одном варианте осуществления селективность первой изоформы РІЗК по отношению ко второй изоформе РІЗК измеряют отношением величины IC_{50} против второй изоформы РІЗК к величине IC_{50} против первой гамма изоформы РІЗК. Например, отношение селективности дельта/гамма соединения может быть измерено отношением ингибирующей активности соединения против дельта изоформы с точки зрения IC_{50} и т.п. к ингибирующей активности соединения против гамма изоформы с точки зрения IC_{50} и т.п. Если отношение селективности дельта/гамма больше, чем 1, соединение селективно ингибирует гамма изоформу по сравнению с дельта изоформой. В некоторых вариантах осуществления активность IC_{50} соединения по изобретению в отношении гамма изоформы РІЗК может быть меньше, чем приблизительно 1000 нМ, меньше, чем приблизительно 500 нМ, меньше, чем приблизительно 400 нМ, меньше, чем приблизительно 300 нМ, меньше, чем приблизительно 200 нМ, меньше, чем приблизительно 100 нМ, меньше, чем приблизительно 75 нМ, меньше, чем приблизительно 50 нМ, меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 20 нМ, меньше, чем приблизительно 15 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, меньше, чем приблизительно 5 нМ или меньше, чем приблизительно 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления, активность IC_{50} соединения по изобретению в отношении дельта изоформы РІЗК может быть меньше, чем приблизительно 1000 нМ, меньше, чем приблизительно 500 нМ, меньше, чем приблизительно 400 нМ, меньше, чем приблизительно 300 нМ, меньше, чем приблизительно 200 нМ, меньше, чем приблизительно 100 нМ, меньше, чем приблизительно 75 нМ, меньше, чем приблизительно 50 нМ, меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 20 нМ, меньше, чем приблизительно 15 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, меньше, чем приблизительно 5 нМ или меньше, чем приблизительно 1 нМ.

"Радиационная терапия" означает экспонирование пациента с использованием обычных способов и композиций, известных практику, действию радиационных эмитентов, таких как, но не ограничиваясь ими, радионуклиды, испускающие альфа-частицы (например, актиниевые и ториевые радионуклиды), эмитенты излучения с низкой линейной передачей энергии (LET) (например, бета-излучатели), эмитенты конверсионных электронов (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP) или богатое энергией излучение, включая, без ограничения, рентгеновские лучи, гамма-лучи и нейтроны.

"Пациент", введение которому рассматривается, включает, но не ограничен ими, человека (например, мужского или женского пола любой возрастной группы, например, педиатрический пациент (например, младенец, ребенок, Tween) или взрослый пациент (например, взрослый молодого, среднего или старшего возраста)) и/или других приматов (например, макак, макак резусов);

млекопитающих, включая коммерчески релевантных млекопитающих, таких как рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески релевантных птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки.

Термин "*in vivo*" относится к событию, которое имеет место в организме пациента.

Термин "*in vitro*" относится к событию, которое имеет место вне организма пациента. Например, *in vitro* тест охватывает любой тест, проводимый вне организма пациента. *In vitro* тесты охватывают клеточные тесты, в которых используют клетки, живые или мертвые. *In vitro* тесты также охватывают бесклеточный тест, в котором не используются никакие интактные клетки.

В рамках изобретения, "фармацевтически приемлемые сложные эфиры" включают, но не ограничены ими, алкиловые, алкениловые, алкиниловые, ариловые, аралкиловые и циклоалкиловые сложные эфиры кислотных групп, включая, но не ограничиваясь ими, карбоновые кислоты, фосфорные кислоты, фосфиновые кислоты, сульфоновые кислоты, сульфиновые кислоты и бороновые кислоты.

В рамках изобретения, "фармацевтически приемлемые енольные эфиры" включают, но не ограничены ими, производные формулы $-C=C(OR)$, где R может быть выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, аралкила и циклоалкила. Фармацевтически приемлемые енольные сложные эфиры включают, но не ограничены ими, производные формулы $-C=C(OC(O)R)$, где R может быть выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, аралкила и циклоалкила.

В рамках изобретения "фармацевтически приемлемая форма" раскрытого соединения включает, но не ограничена ими, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно меченные производные раскрытых соединений. В одном варианте осуществления "фармацевтически приемлемая форма" включает, но не ограничена ими, фармацевтически приемлемые соли, изомеры, пролекарства и изотопно меченные производные раскрытых соединений.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В рамках изобретения, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые являются, в рамках медицинского суждения, подходящими для использования в контакте с тканями пациентов без нежелательной токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п. и соразмерны с обоснованным отношением выгоды/риска. Фармацевтически приемлемые соли известны в данной области техники. Например, Berge et al. подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения с кислотой являются

соли аминогруппы, сформированные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или при помощи других способов, используемых в такой области техники, как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензилат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, нафталин-*m,n*-бисульфаты, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *p*-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и т.п. В некоторых вариантах осуществления органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, нафталин-*m,n*-бисулфоновую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочного металла, щелочноземельного металла, аммония и N^+ (C_{1-4} алкил)₄. Репрезентативные соли щелочного или щелочноземельного металла включают натрий, литий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, если применимо, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, сформированные с использованием таких противоионов как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкил сульфат и арил сульфат. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая натуральные замещенные амины, циклические амины, катионообменные смолы и т.п., такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль присоединения с основанием выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая форма представляет собой сольват (например, гидрат). В рамках изобретения, термин "сольват" относится к соединениям, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными силами межмолекулярного взаимодействия. Сольват может быть сольватом раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Если растворителем является вода, сольват представляет собой "гидрат". Фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты представляют собой комплексы, которые, например, могут включать от 1 до приблизительно 100, или от 1 до приблизительно 10 или от одной до приблизительно 2, приблизительно 3 или приблизительно 4, молекул растворителя или воды. Понятно, что термин "соединение" в рамках изобретения охватывает соединение и сольваты соединения, а также их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая форма представляет собой пролекарство. В рамках изобретения, термин "пролекарство" относится к соединениям, которые преобразуются *in vivo* в раскрытое соединение или фармацевтически приемлемую форму соединения. Пролекарство может быть неактивным, когда его вводят пациенту, но преобразуется *in vivo* в активное соединение, например, гидролизом (например, гидролизом в крови). В некоторых случаях пролекарство имеет улучшенные физические и/или свойства доставки по сравнению с родительским соединением. Пролекарства, как правило, разрабатываются, чтобы увеличить фармацевтически и/или фармакокинетически основанные свойства, связанные с родительским соединением. Соединение пролекарства часто обеспечивает преимущества в плане растворимости, тканевой совместимости или отсроченного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Амстердам). Обсуждение пролекарств приведено в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые оба полностью включены в настоящее описание путем ссылки. Примеры преимуществ пролекарства могут включать, но не ограничены ими, его физические свойства, такие как увеличенная водорастворимость для парентерального введения при физиологическом pH по сравнению с родительским соединением, или увеличенную абсорбцию из пищеварительного тракта, или оно может увеличить стабильность лекарственного средства для длительного хранения.

Термин "пролекарство" также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят пациенту. Пролекарства активного соединения, как описано здесь, могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что модификации расщепляются, обычной манипуляци-

ей или *in vivo*, образуя родительское активное соединение. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, амино или меркапто группа связана с любой группой, которая, когда пролекарство активного соединения вводят пациенту, расщепляется, образуя свободную гидроксильную, свободную амино или свободную меркапто группу, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничены ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спирта или ацетамидные, формамидные и бензамидные производные функциональной аминогруппы в активном соединении и т.п. Другие примеры пролекарств включают соединения, которые включают группы $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$ или $-ONO_2$. Пролекарства могут, как правило, быть получены с использованием известных способов, таких как описанные в Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995), и Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Нью-Йорк, 1985).

Например, если раскрытое соединение или фармацевтически приемлемая форма соединения содержат функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может включать фармацевтически приемлемый сложный эфир, образованный заменой атома водорода кислотной группы такой группой как (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_{12}) алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, имеющий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)-этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этил, имеющий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-критонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N, N-(C_1-C_2)алкиламино(C_2-C_3)алкил (такой как β -диметиламиноэтил), карбамоил- (C_1-C_2) алкил, N,N-ди(C_1-C_2)алкилкарбамоил-(C_1-C_2)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино (C_2-C_3)алкил.

Точно так же, если раскрытое соединение или фармацевтически приемлемая форма соединения содержат спиртовую функциональную группу, пролекарство может быть образовано заменой атома водорода спиртовой группы такой группой как (C_1-C_6) алканоилоксиметил, 1-((C_1-C_6) алканоилокси)этил, 1-метил-1-((C_1-C_6)алканоилокси)этил (C_1-C_6)алкоксикарбонилоксиметил, N-(C_1-C_6)алкоксикарбониламинометил, сукциноил, (C_1-C_6)алканоил, α -амино(C_1-C_4)алканоил, арилацил и α -аминоацил или α -аминоацил- α -аминоацил, где каждая α -аминоацильная группа независимо выбрана из натуральных L-аминокислот, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)алкил)_2$ и гликозила (радикал, образующийся в результате удаления гидроксильной группы гемиацетальной формы углевода).

Если раскрытое соединение или фармацевтически приемлемая форма соединения включают функциональную аминогруппу, пролекарство может быть образовано заменой атома водорода в аминогруппе такой группой как R-карбонил, RO-карбонил, NRR'-карбонил NRR, где R и R' обозначают, каждый независимо, (C_1-C_{10}) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, бензил, натуральный α -аминоацил или натуральный α -аминоацил-натуральный α -аминоацил, $-C(OH)C(O)OY^1$, где Y^1 обозначает H, (C_1-C_6) алкил или бензил, $-C(OY^2)Y^3$, где Y^2 обозначает (C_1-C_4) алкил и Y^3 обозначает (C_1-C_6) алкил, карбокси(C_1-C_6) алкил, амино(C_1-C_4) алкил или моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_6) алкиламино алкил, $-C(Y^4)Y^5$, где Y^4 обозначает H или метил и Y^5 обозначает моно-N- или ди-N,N-(C_1-C_6)алкиламино, морфолино, пиперидин-1-ил или пирролидин-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая форма представляет собой изомер. "Изомеры" представляют собой различные соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу. "Атропизомеры" представляют собой стереоизомеры затрудненного вращения вокруг одинарных связей и могут быть разделены или выделены способами, известными специалисту. Например, некоторые заместители В соединениях Формулы (I) по изобретению с орто- или мета-замещенным фенилом могут образовывать атропизомеры, где они могут быть разделены и выделены.

"Стереоизомеры" представляют собой изомеры, которые отличаются только пространственной организацией атомов. В рамках изобретения, термин "изомер" включает любые и все геометрические изомеры и стереоизомеры. Например, "изомеры" включают геометрические цис- и транс-изомеры по отношению к двойной связи, также называемые E- и Z-изомерами; R- и S-энантиомеры; диастереомеры, (d)-изомеры и (l)-изомеры, их рацемические смеси; и другие их смеси, как находящиеся в рамках этого раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления, символ ----- обозначает связь, которая может быть простой или двойной, как описано здесь.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к различным геометрическим изомерам и их смесям, являющимся следствием расположения заместителей вокруг двойной связи углерод-углерод или расположения заместителей вокруг карбоциклического кольца. Заместители вокруг двойной связи углерод-углерод определяют как находящиеся в конфигурации "Z" или "E", причем термины "Z" и "E" используются в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, структуры, изображающие двойные связи, охватывают и изомеры "E", и изомеры "Z".

Заместители вокруг двойной связи углерод-углерод альтернативно могут упоминаться как "цис" или "транс", где "цис" представляет заместители на одной и той же стороне двойной связи, и "транс" представляет заместители на противоположных сторонах двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического кольца может также определяться как "цис" или "транс", термин "цис" пред-

ставляет заместители на одной и той же стороне плоскости кольца, и термин "транс" представляет заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной и той же, так и на противоположных сторонах плоскости кольца, определяют "цис/транс".

"Энантимеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются не налагающимися друг на друга зеркальными отображениями друг друга. Смесь пары энантимеров в любой пропорции может быть известна как "рацемическая" смесь. Термин "(±)" использован для определения рацемической смеси в соответствующих случаях. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия может быть определена согласно системе Cahn-Ingold-Prelog RS. Когда соединение представляет собой энантиомер, стереохимия на каждом хиральном углероде может быть определена как R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут определяться как (+) или (-) в зависимости от направления (право-или левовращающее), в котором они отклоняют плоскость поляризованного света при длине волны D-линии натрия. Некоторые из соединений, описанных здесь, содержат один или несколько центров асимметрии и могут таким образом давать начало энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, которые могут быть определены, с точки зрения абсолютной стереохимии на каждом асимметрическом атоме, как (R) или (S). Химические соединения, фармацевтические композиции и способы по изобретению включают все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R) и (S) изомеры могут быть получены, например, с использованием хиральных синтонов или хиральных реактивов, или разделены с использованием обычных методов.

"Энантиомерный избыток" или "% энантиомерного избытка" композиции может быть вычислен с использованием уравнения, показанного ниже. В примере, показанном ниже, композиция содержит 90% одного энантиомера, например, энантиомера S, и 10% другого энантиомера, например, энантиомера R.

$$ee = (90 - 10) / 100 = 80\%$$

Таким образом, композиция, содержащая 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера, как говорят, имеет энантиомерный избыток 80%. Некоторые композиции, описанные здесь, содержат энантиомерный избыток по меньшей мере приблизительно 1%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 75%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 99% энантиомера S. Другими словами, композиции содержат энантиомерный избыток энантиомера S по отношению к энантиомеру R. В других вариантах осуществления некоторые композиции, описанные здесь, содержат энантиомерный избыток по меньшей мере приблизительно 1%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 75%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 99% энантиомера R. Другими словами, композиции содержат энантиомерный избыток энантиомера R по отношению к энантиомеру S.

Например, изомер/энантиомер, в некоторых вариантах осуществления, может по существу не содержать соответствующего энантиомера и может также упоминаться как "оптически обогащенный", "энантиомерно обогащенный", "энантиомерно чистый" и "нерацемический", как используется здесь взаимозаменяемо. Эти термины относятся к композициям, в которых количество одного энантиомера больше, чем количество этого энантиомера в контрольной смеси рацемической композиции (например, больше, чем 1:1 по массе). Например, энантиомерно обогащенный препарат энантиомера S означает препарат соединения, имеющего более чем приблизительно 50 вес.% энантиомера S относительно общей массы препарата (например, общей массы изомеров S и R). Например, по меньшей мере приблизительно 75 вес.%, например, по меньшей мере приблизительно 80 вес.%. В некоторых вариантах осуществления обогащение может быть намного более чем приблизительно 80 вес.%, обеспечивая "по существу энантиомерно обогащенный", "по существу энантиомерно чистый" или "по существу нерацемический" препарат, который относится к получением композиций, которые имеют по меньшей мере приблизительно 85 вес.% одного энантиомера относительно общей массы препарата, например, по меньшей мере приблизительно 90 вес.%, и также например, по меньшей мере приблизительно 95 вес.%. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению состоит по меньшей мере из приблизительно 90 вес.% одного энантиомера. В других вариантах осуществления соединение составлено по меньшей мере из приблизительно 95%, приблизительно 98% или приблизительно 99 вес.% одного энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой рацемическую смесь (S)- и (R)-изомеров. В других вариантах осуществления изобретение относится к смеси соединений, в которой отдельные соединения смеси существуют преимущественно в (S)- или (R)-изомерной конфигурации. Например, в некоторых вариантах осуществления, смесь соединений имеет (S)-энантиомерный избыток более чем приблизительно 10%, более чем приблизительно 20%, более чем приблизительно 30%, более чем приблизительно 40%, более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизи-

(S)- и (R) -изомеров. В некоторых вариантах осуществления, (R)-изомеры в смеси идентичных химических соединений (т.е. смеси стереоизомеров) присутствует в (R)-энантиомерном избытке от приблизительно 10% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 20% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 30% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 40% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 50% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от приблизительно 98% до приблизительно 99,5% или от приблизительно 99% до приблизительно 99,5%, или более чем приблизительно 99,5%.

Энантиомеры могут быть выделены из рацемических смесей любым способом, известным специалисту, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), формирование и кристаллизацию хиральных солей, или получены асимметрическими синтезами. См, например, Энантиомеры, Racemates and Resolutions (Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Stereochemistry of CaR^b on Compounds (E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962); и Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая форма представляет собой таутомер. В рамках изобретения, термин "таутомер" является типом изомера, который включает два или больше взаимопревращающихся соединения, следующие по меньшей мере из одной формальной миграции атома водорода и по меньшей мере одного изменения в валентности (например, превращение простой связи в двойную связь, тройной связи в двойную связь или тройной связи в простую связь, или наоборот). "Таутомеризация" включает прототропную таутомеризацию или таутомеризацию со сдвигом протона, которая считается подразделом кислотно-основной химии. "Прототропная таутомеризация" или "таутомеризация со сдвигом протона" включают миграцию протона, сопровождаемую изменениями в порядковом расположении связей. Точное отношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Если таутомеризация возможна (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Таутомеризации (т.е. реакция, приводящая к таутомерной паре) может катализироваться кислотой или основанием или может протекать без действия или присутствия внешнего агента. Примеры таутомеризаций включают, но не ограничены ими, таутомеризации кето-енол; амид-имид; лактам-лактим; енамин-имин; и енамин-(другой) енамин. Частным примером кето-енольной таутомеризации является взаимное преобразование таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является фенол-кетонная таутомеризация. Частным примером фенол-кетонной таутомеризации является взаимное преобразование таутомеров пиридин-4-ола и пиридин-4(1H)-она.

Если не указано иное, структуры, изображенные здесь, также включают соединения, которые отличаются только в присутствии одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры по изобретению, за исключением замены или обогащения водорода дейтерием или тритием на одном или более атомах в молекуле или замены или обогащения углерода ¹³C или ¹⁴C на одном или более атомах в молекуле, в рамках этого раскрытия. В одном варианте осуществления изобретение относится к изотопно меченным соединениям, имеющим один или несколько атомов водорода, замененных или обогащенных дейтерием. В одном варианте осуществления изобретение относится к изотопно меченным соединениям, имеющим один или несколько атомов водорода, замененных или обогащенных тритием. В одном варианте осуществления изобретение относится к изотопно меченным соединениям, имеющие один или несколько атомов углерода, замененных или обогащенных ¹³C. В одном варианте осуществления изобретение относится к изотопно меченным соединениям, имеющим один или несколько атомов углерода, замененных или обогащенных ¹⁴C.

Раскрытие также охватывает изотопно меченные соединения, которые идентичны описанным здесь, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно находимых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как, например, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F и ³⁶Cl, соответственно. Некоторые изотопно меченные раскрытые соединения (например, меченные ³H и/или ¹⁴C) могут быть использованы в тестах распределения соединения и/или субстрата в ткани. Изотопы тритий (т.е. ³H) и углерод 14 (т.е. ¹⁴C) могут обеспечить простоту получения и легкость в детекции. Далее, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ²H), может предоставить определенные терапевтические преимущества, следующие из большей метаболической стабильности (например, увеличенного периода полужизни in vivo или сниженных требований к дозировке). Изотопно меченные раскрытые соединения могут обычно быть получены заменой изотопно меченным реактивом изотопно не меченного реактива. В некоторых вариантах осуществления изобретение

относится к соединения, которые могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов в одном или более атомов, которые составляют такие соединения. Все изотопные изменения соединений, как раскрыто здесь, радиоактивные или нет, находятся в рамках настоящего раскрытия.

"Фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый эксципиент" включают любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т.п. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных агентов известно в данной области техники. За исключением случаев, когда стандартная среда или агент несовместим(а) с активным ингредиентом, их использование в терапевтических композициях, как раскрыто здесь, может быть рассмотрено. Дополнительные активные ингредиенты могут также быть включены в фармацевтические композиции.

Определения специфических функциональных групп и химических терминов описаны более подробно ниже. Химические элементы определены в соответствии с Периодической Таблицей Элементов, версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th ed., на обороте обложки, и специфические функциональные группы обычно определяют, как описано там. Кроме того, общие принципы органической химии, а также специфические функциональные группы и реактивность, описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Когда перечислен диапазон значений, он охватывает каждое значение и каждый поддиапазон в пределах диапазона. Например, "C₁₋₆ алкил" охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆ алкил.

"Алкил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и атомов водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему, в некоторых вариантах осуществления, от одного до десяти атомов углерода (например, C₁-C₁₀ алкил). Прямой или прямой алкил относится к алкилу без ответвлений, например, метилу, этилу, н-пропилу. Каждый раз, когда он появляется здесь, числовой диапазон, такой как "1-10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "1-10 атомов углерода" означают, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т.д., вплоть до 10 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также касается термина "алкил", где никакой числовой диапазон не определен. В некоторых вариантах осуществления алкилом является C₁-C₆ алкильная группа. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы имеют 1-10, 1-6, 1-4 или 1-3 атома углерода. Представители насыщенных алкилов с прямой цепью, включают, но не ограничены ими, -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; в то время как насыщенные разветвленные алкилы включают, но не ограничены ими, -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил и т.п. Алкил присоединен к родительской молекуле в одинарной связи. Если в описании не указано иное, алкильная группа может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителей, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t=1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t=1 или 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (где t=1 или 2) или -O-P(=O)(OR^a)₂, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

"Пергалогеналкил" относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода были заменены галогеном, выбранным из фтора, хлора, брома и йода. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода заменены фтором. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода заменены хлором. Примеры пергалогеналкильных групп включают -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl и т.п. "Галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода были заменены галогеном, независимо выбранным из фтора, хлора, брома и йода.

"Алкил-циклоалкил" относится к -(алкил)циклоалкильному радикалу, где алкил и циклоалкил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для алкила и циклоалкила, соответственно. "Алкил-циклоалкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через алкильную группу. Термины "алкенил-циклоалкил" и "алкинил-циклоалкил" отражают приведенное выше описание "алкил-циклоалкила", в котором термин "алкил" заменен "алкенилом" или "алкинилом", соответственно, и "алкенил" или "алкинил" являются такими, как описаны здесь.

"Алкиларил" относится к -(алкил)арильному радикалу, где арил и алкил являются такими, как раскрыто здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для арила и алкила, соответственно. "Алкиларил" присоединен к родительской молекулярной структуре через алкильную группу. Термины "-(алкенил)арил" и "-(алкинил)арил" отражают приведенное выше описание "-(алкил)арила", в котором термин "алкил" заменен "алкенилом" или "алкинилом", соответственно, и "алкенил" или "алкинил" являются такими, как описаны здесь.

"Алкил-гетероарил" относится к -(алкил)гетероарильному радикалу, где гетероарил и алкил являются такими, как раскрыто здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероарила и алкила, соответственно. "Алкил-гетероарил" присоединен к родительской молекулярной структуре через алкильную группу. Термины "-(алкенил)гетероарил" и "-(алкинил)гетероарил" отражают приведенное выше описание "-(алкил)гетероарила", в котором термин "алкил" заменен "алкенилом" или "алкинилом", соответственно, и "алкенил" или "алкинил" являются такими, как описаны здесь.

"Алкил-гетероцикл" относится к -(алкил)гетероциклильному радикалу, где алкил и гетероцикл являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанных как подходящие заместители для гетероцикла и алкила, соответственно. "Алкил-гетероцикл" присоединен к родительской молекулярной структуре через алкильную группу. Термины "-(алкенил)гетероцикл" и "-(алкинил)гетероцикл" отражают приведенное выше описание "-(алкил)гетероцикла", в котором термин "алкил" заменен "алкенилом" или "алкинилом", соответственно, и "алкенил" или "алкинил" являются такими, как описаны здесь.

"Алкенил" относится к группе углеводородного радикала с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и атомов водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и в некоторых вариантах осуществления, имеющей от двух до десяти атомов углерода (т.е. C₂-C₁₀ алкенил). Каждый раз, когда он появляется здесь, числовой диапазон, такой как "2-10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "2-10 атомов углерода" означают, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т.д., до 10 атомов углерода включительно. В некоторых вариантах осуществления алкенил включает от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил включает от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅ алкенил). Алкенил присоединен к родительской молекулярной структуре одинарной связью, например, этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Одна или более двойных связей углерод-углерод могут быть внутренними (такая как в 2-бутениле) или концевыми (такая как в 1-бутениле). Примеры C₂₋₄ алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бута-диенил (C₄) и т.п. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пента-диенил (C₅), гексенил (C₆) и т.п. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) и т.п. Если в описании не указано иное, алкенильная группа может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t=1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t=1 или 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (где t=1 или 2) или -O-P(=O)(OR^a)₂, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

"Алкинил" относится к группе углеводородного радикала с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и атомов водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, имеющей, в некоторых вариантах осуществления, от двух до десяти атомов углерода (т.е. C₂-C₁₀ алкинил). Каждый раз, когда он появляется здесь, числовой диапазон, такой как "2-10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "2-10 атомов углерода" означают, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т.д., до 10 атомов углерода включительно. В некоторых вариантах осуществления алкинил включает от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил имеет от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅ алкинил). Алкинил присоединен к родительской молекулярной структуре одинарной связью, например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Если в описании не указано иное, алкинильная группа может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галоген-

налкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоцикллилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

Термин "алкокси" относится к группе $-\text{O}$ -алкил (в некоторых вариантах осуществления, включающей от 1 до 10 атомов углерода), с прямой, разветвленной, циклической конфигурацией и их комбинациями, присоединенной к родительской молекулярной структуре через атом кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклогексилокси и т.п. "Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до шести атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления C_1 - C_4 алкокси обозначает алкоксигруппу, которая охватывает алкилы как с прямой, так и с разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Если в описании не указано иное, алкоксигруппа может быть в случае необходимости замещена одним или несколькими заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоцикллилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь. Термины "алкенокси" и "алкинокси" отражают приведенное выше описание "алкокси", в котором приставка "алк" заменена на "алкен" или "алкин", соответственно, и родительские термины "алкенила" или "алкинила" являются такими, как описаны здесь.

Термин "алкоксикарбонил" относится к группе формулы (алкокси)($\text{C}=\text{O}$)-, присоединенной к родительской молекулярной структуре через углерод карбонильной группы (в некоторых вариантах осуществления, имеющей от 1 до 10 атомов углерода). Таким образом C_1 - C_6 алкоксикарбонильная группа включает алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, присоединенную через атом кислорода к карбонильному линкеру. Обозначение C_1 - C_6 не включает углерод карбонильной группы в числе атомов. "Низший алкоксикарбонил" относится к алкоксикарбонильной группе, в которой алкильная часть алкоксигруппы является низшей алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления C_1 - C_4 алкоксикарбонил включает алкоксигруппу, которая охватывает алкоксигруппы как с прямой, так и с разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Если в описании не указано иное, алкоксикарбонильная группа может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоцикллилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь. Термины "алкеноксикарбонил" и "алкиноксикарбонил" отражают приведенное выше описание "алкоксикарбонила", в котором приставка "алк" заменена на "алкен" или "алкин", соответственно, и родительские термины "алкенила" или "алкинила" являются такими, как описаны здесь.

"Ацил" относится к группам $\text{R}-\text{C}(\text{O})-$, таким как, но не ограничиваясь ими, H , (алкил)- $\text{C}(\text{O})-$, (алкенил)- $\text{C}(\text{O})-$, (алкинил)- $\text{C}(\text{O})-$, (арил)- $\text{C}(\text{O})-$, (циклоалкил)- $\text{C}(\text{O})-$, (гетероарил)- $\text{C}(\text{O})-$, (гетероалкил)- $\text{C}(\text{O})-$ и (гетероциклоалкил)- $\text{C}(\text{O})-$, причем эта группа присоединена к родительской молекулярной структуре через карбонильную функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к C_1 - C_{10} ацильному радикалу, что относится к общему количеству атомов в цепи или в кольце, например, алкильная, алкенильная, алкинильная, арильная, циклогексильная, гетероарильная или гетероциклоалкильная часть плюс карбонильный углерод ацила. Например, C_4 -ацил имеет три других атома кольца или цепи плюс карбонил. Если радикал R представляет собой гетероарил или гетероциклоалкил, гетероатомами кольца или цепи учитываются в общем числе атомов цепи или кольца. Если в описании не указано иное, "R" ацилоксигруппы может быть в случае необходимости замещен одним или несколькими

заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, аминокс, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

"Ацилокси" относится к радикалу $\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, в котором "R" может обозначать H, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, циклогексил, гетероарил или гетероциклоалкил, которые являются такими, как описаны здесь. Ацилокси группа присоединена к родительской молекулярной структуре через кислородную функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления ацилокси группа представляет собой C_1 - C_4 ацилокси радикал, что относится к общему числу атомов цепи или кольца алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, циклогексильной, гетероарильной или гетероциклоалкильной части ацилоксигруппы плюс карбонильный углерод ацила, например, C_4 -ацилокси имеет три других атома кольца или цепи плюс карбонил. Если радикал R представляет собой гетероарил или гетероциклоалкил, гетероатомы кольца или цепи учитываются в общем числе атомов цепи или кольца. Если в описании не указано иное, "R" ацилоксигруппы может быть в случае необходимости замещен одним или несколькими заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, аминокс, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

"Амино" или "амин" относятся к группе радикала $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b$ или $-\text{R}^b\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b$, где каждый R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждая из этих групп может быть сама в случае необходимости замещена, как описано здесь. Когда группа $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ имеет два R^b , отличных от водорода, они могут вместе с атомом азота образовывать 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо. Например, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ включает, но не ограничен ими, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Если в описании не указано иное, аминогруппа может быть в случае необходимости замещена одним или несколькими заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, аминокс, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

Термины "амин" и "амино" могут также относиться к N-оксидам групп $-\text{N}^+(\text{H})(\text{R}^a)\text{O}^-$ и $-\text{N}^+(\text{R}^a)(\text{R}^a)\text{O}^-$, где R^a является таким, как описан выше, где N-оксид присоединен к родительской молекулярной структуре через атом N. N-оксиды могут быть получены обработкой соответствующей аминогруппы, например, пероксидом водорода или m-хлорпероксибензойной кислотой. Специалист знаком с условиями реакции для осуществления N-окисления.

"Амид" или "амидо" относятся к химической группе с формулой $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ или $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, где R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп

может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления, амидо или амидный радикал представляет собой C_1-C_4 амидо или амидный радикал, который включает карбонил амида в общем числе атомов углерода в радикале. Когда $-C(O)N(R^b)_2$ имеет два R^b , отличных от водорода, они могут вместе с атомом азота образовывать 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо. Например, часть $N(R^b)_2$ радикала $-C(O)N(R^b)_2$ включает, но не ограничена ими, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Если в описании не указано иное, амидогруппа R^b может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)$ C (O) OR^a , $-N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-O-P(=O)(OR^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

Термин "амид" или "амидо" включают таклвые аминокислотной или пептидной молекулы. Любой амин, гидрокси или карбоксильная боковая цепь в соединениях, описанных здесь, может быть превращена в амидную группу. Процедуры и специфические группы для получения таких амидов известны специалисту и могут легко быть найдены в справочных источниках, таких как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 2006, который полностью включен в настоящее описание ссылкой.

"Амидино" относится к радикалам $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-N(R^b)-C(=NR^b)-R^b$ и $-N(R^b)-C(=NR^b)-$, где каждый R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

"Арил" относится к радикалу с числом кольцевых атомов от шести до четырнадцати (например, C_6-C_{14} или C_6-C_{10} арил), который имеет по меньшей мере одно карбоциклическое кольцо, имеющее конъюгированную систему π -электронов, которая является ароматической (например, имеющей 6, 10 или 14 π электронов, общих для циклической системы) (например, фенил, флуоренил и нафтил). В одном варианте осуществления двухвалентные радикалы, сформированные из замещенных производных бензола и имеющие свободные валентности в кольцевых атомах, называют замещенными фениленовыми радикалами. В других вариантах осуществления двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных моноциклических или полициклических углеводородных радикалов, названия которых оканчиваются на "-ил", в результате удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, называют, добавляя "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала, например, нафтильную группу с двумя точками присоединения называют нафтилиден. Каждый раз, когда он появляется здесь, числовой диапазон, такой как "6-10 арил", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "6-10 кольцевых атомов" означают, что арильная группа может состоять из 6 кольцевых атомов, 7 кольцевых атомов и т.д., до 10 кольцевых атомов включительно. Этот термин включает моноциклические или полициклические конденсированные кольцевые (т.е. кольца, которые имеют общие смежные пары кольцевых атомов) группы. Если в описании не указано иное, арильная группа может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-O-P(=O)(OR^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь. В одном варианте осуществления, если не указано иное, "арил" также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более циклоалкильными или гетероциклильными группами, причем точка присоединения к родительской молекулярной структуре находится на арильном кольце.

"Аралкил" или "арилалкил" относятся к радикалу (арил)алкил-, где арил и алкил являются такими, как раскрыто здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более замести-

телями, описанными как подходящие заместители для арила и алкила, соответственно. "Аралкил" или "арилалкил" присоединены к родительской молекулярной структуре через алкильную группу. Термины "аралкенил/арилалкенил" и "аралкинил/арилалкинил" отражают вышеупомянутое описание "аралкила/арилалкила", в котором "алкил" заменен "алкенилом" или "алкинилом", соответственно, и термины "алкенил" или "алкинил" являются такими, как описаны здесь.

"Азид" относится к радикалу $-N_3$.

"Карбамат" относится к любому из следующих радикалов: $-O-(C=O)-N(R^b)-$, $-O-(C=O)-N(R^b)_2$, $-N(R^b)-(C=O)-O-$ и $-N(R^b)-(C=O)-OR^b$, причем каждый R^b независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

"Карбонат" относится к радикалу $-O-(C=O)-O-$ или $-O-(C=O)-OR$, где R может обозначать водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, циклогексил, гетероарил или гетероциклоалкил, которые являются такими, как описаны здесь.

"Карбонил" относится к радикалу $-(C=O)-$.

"Карбоксальдегид" относится к радикалу $-(C=O)H$.

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

"Циано" относится к радикалу $-CN$.

"Циклоалкил", или альтернативно, "карбоциклил", относится к моноциклическому или полициклическому радикалу, который содержит только углерод и водород и может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Частично ненасыщенные циклоалкильные группы можно назвать "циклоалкенил", если карбоцикл содержит по меньшей мере одну двойную связь, или "циклоалкинил", если карбоцикл содержит по меньшей мере одну тройную связь. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 кольцевых атомов (например, C_3 - C_{10} циклоалкил). Каждый раз, когда он появляется здесь, числовой диапазон, такой как "3-10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "3-10 атомов углерода" означают, что циклоалкильная группа может состоять из 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода и т.д., до 10 атомов углерода включительно. Термин "циклоалкил" также включает соединенные мостиковой связью и спиро-конденсированные циклические структуры, содержащие гетероатомы. Этот термин также включает моноциклические или полициклические конденсированные кольцевые (т.е. кольца, которые имеют общие смежные пары кольцевых атомов) группы. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой C_3 - C_8 циклоалкильный радикал. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой C_3 - C_5 циклоалкильный радикал. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, следующие группы: $C_{3,6}$ карбоциклильные группы включают, без ограничения, циклопропил (C_3), циклобутил (C_4), циклопентил (C_5), циклопентил (C_5), циклогексил (C_6), циклогексенил (C_6), циклогекса-диенил (C_6) и т.п. Примеры $C_{3,8}$ карбоциклильных групп включают вышеупомянутые $C_{3,6}$ карбоциклильные группы, а также циклогептил (C_7), циклогепта-диенил (C_7), циклогептатриенил (C_7), циклооктил (C_8), бицикло[2,2,1]гептанил, бицикло[2,2,2]октанил и т.п. Примеры C_{3-10} карбоциклильных групп включают вышеупомянутые $C_{3,8}$ карбоциклильные группы, а также октагидро-1H-инденил, декагидронафталинил, спиро[4,5]деканил и т.п. Если в описании не указано иное, циклоалкильная группа может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-O-P(=O)(OR^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь. В одном варианте осуществления, если не указано иное, "циклоалкил" или "карбоциклил" также включают кольцевые системы, в которых циклоалкильное или карбоциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одним или более арильными или гетероарильными группами, причем точка присоединения к родительской молекулярной структуре находится на карбоциклильном или циклоалкильном кольце.

"Циклоалкил-алкил" относится к радикалу $-(циклоалкил)алкил$, где циклоалкил и алкил являются такими, как раскрыто здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для циклоалкила и алкила, соответственно. "Циклоалкил-алкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через циклоалкильную группу. Термины "циклоалкил-алкенил" и "циклоалкил-алкинил" отражают вышеупомянутое описание "цик-

лоалкил-алкила", в котором термин "алкил" заменен "алкенилом" или "алкинилом", соответственно, и "алкенил" или "алкинил" являются такими, как описаны здесь.

"Циклоалкил-гетероциклоалкил" относится к радикалу (циклоалкил)гетероциклилалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероциклоалкила и циклоалкила, соответственно. "Циклоалкил-гетероциклоалкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через циклоалкильную группу.

"Циклоалкил-гетероарил" относится к радикалу - (циклоалкил)гетероарил, где циклоалкил и гетероарил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероарила и циклоалкила, соответственно. "Циклоалкил-гетероарил" присоединен к родительской молекулярной структуре через циклоалкильную группу.

В рамках изобретения, "ковалентная связь" или "прямая связь" относятся к одинарной связи, соединяющей две группы.

"Сложный эфир" относится к радикалу формулы $-COOR$, где R выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила. Любой амин, гидрокси или карбоксильная боковая цепь в соединениях, описанных здесь, может быть этерифицирована. Процедуры и специфические группы для получения таких сложных эфиров известны специалисту и легко могут быть найдены в справочных источниках, таких как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 2006, который полностью включен в настоящее описание ссылкой. Если в описании не указано иное, сложноэфирная группа может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-O-P(=O)(OR^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

"Простой эфир" относится к радикалу $-R^b-O-R^b$, где каждый R^b независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

"Галоген" или "галогенид" означает фтор, хлор, бром или йод. Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галогеналкинил" и "галогеналкокси" включают алкильные, алкенильные, алкинильные и алкокси структуры, замещенные одной или более группами галогена или их комбинациями. Например, термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галогеналкильные и галогеналкоксигруппы, соответственно, в которых галоген представляет собой фтор, такие как, но не ограничиваясь ими, трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т.п. Каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных и алкоксигрупп является такой, как определено здесь, и может быть в случае необходимости дополнительно замещена, как определено здесь.

"Гетероалкил", "гетероалкенил" и "гетероалкинил" включают алкильные, алкенильные и алкинильные радикалы, соответственно, которые имеют один или несколько атомов скелетной цепи, выбранных из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота, серы и фосфора, или их комбинаций. Может быть приведен числовой диапазон, например, C_1-C_4 гетероалкил, который относится к длине всей цепи, которая в этом примере может иметь в длину до 4 атомов. Например, радикал $-CH_2OCH_2CH_3$ упоминается как " C_4 " гетероалкил, который включает центральный гетероатом в описании длины цепи атомов. Связь с родительской молекулярной структурой может быть либо через гетероатом, либо через углерод в гетероалкильной цепи. Например, N-содержащая гетероалкильная группа относится к группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов представляет собой атом азота. Один или более гетероатомов в гетероалкильном радикале могут быть в случае необходимости окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, могут также быть в случае необходимости кватернизованы. Например, гетероалкил также включает скелетные цепи, замещенные одним или более заместителями, представляющими собой оксиды азота (-O-). Примеры гетероалкильной группы включают, без ограничения, простые эфиры, такие как метоксиэтанол ($-CH_2CH_2OCH_3$), этоксиметанол ($-CH_2OCH_2CH_3$), (меток-

симетокси) этанил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), (метоксиметокси) метанил ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$) и (метоксиэток-си) метанил ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), и т.п.; амины, такие как $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ и т.п. Гетероалкильные, гетероалкенильные и гетероалкинильные группы могут быть, каждая, в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

"Гетероалкил-арил" относится к $-(\text{гетероалкил})\text{арильному}$ радикалу, где гетероалкил и арил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероалкила и арила, соответственно. "Гетероалкил-арил" присоединен к родительской молекулярной структуре через атом гетероалкильной группы.

"Гетероалкил-гетероарил" относится к $(\text{гетероалкил})\text{гетероарильному}$ радикалу, где гетероалкил и гетероарил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероалкила и гетероарила, соответственно. "Гетероалкил-гетероарил" присоединен к родительской молекулярной структуре через атом гетероалкильной группы.

"Гетероалкил-гетероциклоалкил" относится к $(\text{гетероалкил})\text{гетероциклоалкильному}$ радикалу, где гетероалкил и гетероциклоалкил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероалкила и гетероциклоалкила, соответственно. "Гетероалкил-гетероциклоалкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через атом гетероалкильной группы.

"Гетероалкил-циклоалкил" относится к $(\text{гетероалкил})\text{циклоалкильному}$ радикалу, где гетероалкил и циклоалкил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероалкила и циклоалкила, соответственно. "Гетероалкил-циклоалкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через атом гетероалкильной группы.

"Гетероарил", или альтернативно, "гетероароматический", относится к радикалу 5-18-членной, моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6, 10 или 14 электронов, общих для циклической системы), имеющему кольцевые атомы углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-18-членный гетероарил"). Гетероарильные полициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или более колец. Каждый раз, когда он появляется здесь, числовой диапазон, такой как "5-18", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "5-18 кольцевых атомов" означают, что гетероарильная группа может состоять из 5 кольцевых атомов, 6 кольцевых атомов, 7 кольцевых атомов, 8 кольцевых атомов, 9 кольцевых атомов, 10 кольцевых атомов и т.д., до 18 кольцевых атомов включительно. В одном варианте осуществления двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных гетероарильных радикалов, названия которых оканчиваются на "-ил" удалением одного атома водорода от атома со свободной валентностью, называют, добавляя "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала, например, пиридинильная группа с двумя точками присоединения представляет собой пиридилиден.

Например, N-содержащая "гетероароматическая" или "гетероарильная" группа относится к ароматическому радикалу, в котором по меньшей мере один из скелетных кольцевых атомов представляет собой атом азота. Один или более гетероатомов в гетероарильном радикале могут быть в случае необходимости окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, могут также быть в случае необходимости кватернизованы. Гетероарил также включает кольцевые системы, замещенные одним или более заместителями, представляющими собой оксиды азота (-O-), такие как пиридинил N-оксиды. Гетероарил присоединен к родительской молекулярной структуре через любой атом кольца.

"Гетероарил" также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными группами, причем точка присоединения к родительской молекулярной структуре находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, или в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более циклоалкильными или гетероциклическими группами, причем точка присоединения к родительской молекулярной

структуре находится на гетероарильном кольце. Для полициклических гетероарильных групп, в которых одно кольцо не содержит гетероатом (например, индолил, хинолинил, карбазолил и т.п.), точка присоединения к родительской молекулярной структуре может быть либо на кольце, имеющем гетероатом (например, 2-индолиле), либо на кольце, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолиле). В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-10 членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-10-членный гетероарил"). В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-8-членный гетероарил"). В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-6-членный гетероарил"). В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет от 1 до 2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы.

Примеры гетероариллов включают, но не ограничены ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензоксазолил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензофуразанил, бензотиазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидро-бензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидро-бензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-e]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуразанил, фуранонил, фуоро[3,2c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, тиапиранил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил).

Если в описании не указано иное, гетероарильная группа может быть в случае необходимости замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

"Гетероарил-алкил" относится к -(гетероарил)алкильному радикалу, где гетероарил и алкил являются такими, как раскрыто здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероарила и алкила, соответственно. "Гетероарил-алкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через любой атом гетероарильной группы.

"Гетероарил-гетероциклоалкил" относится к (гетероарил)гетероциклоалкильному радикалу, где гетероарил и гетероциклоалкил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероарила и гетероциклоалкила, соответственно. "Гетероарил-гетероциклоалкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через атом гетероарильной группы.

"Гетероарил-циклоалкил" относится к (гетероарил)циклоалкильному радикалу, где гетероарил и циклоалкил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероарила и циклоалкила, соответственно. "Гетероарил-циклоалкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через атом углерода гетероарильной группы.

"Гетероциклил", "гетероциклоалкил" или "гетерокарбоциклил", каждый, относится к любой моноциклической или полициклической группе 3-18-членного неароматического радикала, включающей по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы. Гетероциклильная группа может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, причем полициклические кольцевые системы могут быть конденсированными, соединенными мостиковой связью или спиро-кольцевой системой. Гетероциклильные полициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или более колец. Гетероциклильная группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной. Частично ненасыщенные гетероциклоалкильные группы можно назвать "гетероциклоалкилом", если гетероциклил содержит по меньшей мере одну двойную связь, или "гетероциклоалкинилом", если гетероциклил содержит по меньшей мере одну тройную связь. Каждый раз, когда он появляется здесь, числовой диапазон, такой как "5-18", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "5-18 кольцевых атомов" означают, что гетероциклильная группа может состоять из 5 кольцевых атомов, 6 кольцевых атомов, 7 кольцевых атомов, 8 кольцевых атомов, 9 кольцевых атомов, 10 кольцевых атомов и т.д., до 18 кольцевых атомов включительно. В одном варианте осуществления двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных гетероциклильных радикалов, названия которых закончиваются на "-ил", удалением одного атома водорода от атома со свободной валентностью, называют, добавляя "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала, например, пиперидильная группа с двумя точками присоединения представляет собой пиперидилиден.

N-содержащая гетероциклильная группа относится к неароматическому радикалу, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой атом азота. Гетероатом(ы) в гетероциклил радикале может быть в случае необходимости окислен. Один или более атомов азота, если они присутствуют, могут быть в случае необходимости кватернизованы. Гетероциклил также включает кольцевые системы, замещенные одним или более заместителями, представляющими собой оксиды азота (-O-), такими как пиперидинил N-оксиды. Гетероциклил присоединен к родительской молекулярной структуре через любой атом любого кольца (колец).

"Гетероциклил" также включает кольцевые системы, в которых гетероциклильной кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более карбоциклильными группами, причем точка присоединения находится либо на карбоциклильном, либо на гетероциклильном кольце, или кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одним или более арильными или гетероарильными группами, причем точка присоединения к родительской молекулярной структуре находится на гетероциклильном кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа представляет собой 3-10-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("3-10-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-8-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-6-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероциклил имеет от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероциклил имеет от 1 до 2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероциклил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы.

Примеры 3-членных гетероциклилов, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азиридины, оксиранил, тиоренил. Примеры 4-членных гетероциклилов, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Примеры 5-членных гетероциклилов, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидро-тиофенил, дигидро-тиофенил, пирролидинил, дигидро-пирролил и пирролил-2,5-дион. Примеры 5-членных гетероциклилов, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланил, оксатиоланил и дитиоланил. Примеры 5-членных гетероциклилов, содержащих 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазолинил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Примеры 6-членных гетероциклильных групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидро-пиридинил и тианил. Примеры 6-членных гетероциклильных групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил и триазина-

нил. Примеры 7-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азепанил, оксепанил и тиепанил. Примеры 8-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, оксеканил и тиоканил. Примеры бициклических гетероциклических групп включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидро-бензофуранил, дигидро-бензотиенил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, тетрагидроиндолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридирил, декагидро-1,8-нафтиридирил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, индолинил, фталиимидил, нафталиимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[е][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-b]пирролил, 5,6 дигидро-4Н-фуоро[3,2-b]пирролил, 6, 7-дигидро-5Н-фуоро [3, 2-b] пиранил, 5, 7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиранил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидро-фуоро[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-b]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридирил и т.п.

Если не указано иное, гетероциклические группы могут быть в случае необходимости заменены одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, карбамид, $\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где $t=1$ или 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь.

"Гетероциклил-алкил" относится к -(гетероциклил)алкильному радикалу, где гетероциклил и алкил являются такими, как раскрыты здесь, и которые могут быть в случае необходимости замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для гетероцикшила и алкила, соответственно. "Гетероциклил-алкил" присоединен к родительской молекулярной структуре через любой атом гетероциклической группы. Термины "гетероциклил-алкенил" и "гетероциклил-алкинил" отражают приведенное выше описание "гетероциклил-алкила", в котором термин "алкил" заменен "алкенилом" или "алкинилом", соответственно, и "алкенил" или "алкинил" являются такими, как описаны здесь.

"Имино" относится к радикалу $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^b)-\text{R}^b$, где каждый R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

"Группа" относится к специфическому сегменту или функциональной группе молекулы. Химические группы часто распознаются как химические структуры, встроенные в молекулу, или присоединенные к ней.

"Нитро" относится к радикалу $-\text{NO}_2$.

"Окса" относится к радикалу $-\text{O}-$.

"Оксо" относится к радикалу $=\text{O}$.

"Фосфат" относится к радикалу $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$, где каждый R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления, когда R^a обозначает водород и в зависимости от pH, водород может быть заменен соответственно заряженным противоионом.

"Фосфонат" относится к радикалу $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)\text{OR}^b$, где каждый R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления, когда R^a обозначает водород и в зависимости от pH, водород может быть заменен соответственно заряженным противоионом.

"Фосфинат" относится к радикалу $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$, где каждый R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилал-

кила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления, когда R^a обозначает водород и в зависимости от pH, водород может быть заменен соответственно заряженным противоионом.

"Уходящая группа или атом" являются любой группой или атомом, которая(ый), в условиях реакции, отщепляется от исходного материала, таким образом промотируя реакцию в указанном месте. Подходящие неограничивающие примеры таких групп, если не указано иное, включают атомы галогена, мезилокси, п-нитробензолсульфилокси, трифторметилокси и тозилокси-группы.

"Защитная группа" имеет значение, традиционно связанное с этим термином в органическом синтезе, например, означает группу, которая селективно блокирует один или несколько реакционноспособных сайтов в мультифункциональном соединении таким образом, что химическая реакция может быть выполнена селективно на другом незащищенном реакционноспособном сайте, и таким образом, что группа может быть легко удалена после завершения селективной реакции. Множество защитных групп раскрыто, например, в T.H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, New York (2006), который полностью включен в настоящее описание ссылкой. Например, гидроксизащитная форма представляет собой форму, где по меньшей мере одна из гидроксильных групп, присутствующих в соединении, защищена защитной группой для гидроксигруппы. Аналогично, амины и другие реактивные группы могут также быть защищены.

В рамках изобретения, термины "замещенный" или "замещение" означают, что по меньшей мере один водород, присутствующий на атоме группы (например, атоме углерода или азота) заменен допустимым заместителем, например, заместителем, который при замене им водорода приводит к стабильному соединению, например, соединению, которое не переносит спонтанных превращений, таких как перегруппировка, циклизация, отщепление или другие реакции. Если не указано иное, замещенная группа может иметь заместитель в одном или более пригодных для замещения положениях группы, и когда замещено более одного положения в любой данной структуре, заместитель может быть одним и тем же или отличающимся в каждом положении. Заместители могут включать одну или более групп, индивидуально и независимо выбранных из ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиларила, циклоалкила, аралкила, арила, арилокси, амина, амидо, азида, карбоната, карбонила, гетероалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклоалкила, гидрокси, циано, галогена, галогеналкокси, галогеналкила, сложного эфира, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонила, нитро, оксо, фосфата, фосфоната, фосфината, силила, сульфинила, сульфоцила, сульфоамида, сульфоксила, сульфоната, карбамида, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где $t=1$ или 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где $t=1$ или 2) или $-O-P(=O)(OR^a)_2$, где каждый R^a независимо обозначает водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждая из этих групп может быть в случае необходимости замещена, как определено здесь. Например, циклоалкильный заместитель может быть замещен галогенидом на одном или более кольцевых углеродах и т.п. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные вышеупомянутых заместителей, известны специалисту и могут быть найдены в ссылках, таких как Greene and Wuts, указанный выше.

"Силил" относится к радикалу $-Si(R^b)_3$, где каждый R^b независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

"Сульфанил", "сульфид" и "тио", каждый, относится к радикалу SR^b , в котором R^b выбраны из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь. Например, "алкилтио" относится к радикалу "алкил-S-", и "арилтио" относится к радикалу "арил-S-", каждый из которых присоединен к родительской молекулярной группе через атом S. Термины "сульфид", "тиол", "меркапто" и "меркаптан" могут также, каждый, относиться к группе $-R^bSH$.

"Сульфинил" или "сульфоксид" относятся к радикалу $-S(O)R^b$, причем для "сульфинила" R^b обозначает H, и для "сульфоксида", R^b выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

"Сульфонил" или "сульфон" относится к радикалу $-S(O)_2R^b$, в котором R^b выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалки-

ла, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

"Сульфонамидил" или "сульфонамидо" относятся к следующим радикалам: $-S(=O)_2-N(R^b)_2$, $-N(R^b)-S(=O)_2-R^b$, $-S(=O)_2-N(R^b)-$ или $-N(R^b)-S(=O)_2-$, где каждый R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь. Группы R^b в $-S(=O)_2-N(R^b)_2$ или $-N(R^b)-S(=O)_2-R^b$ могут вместе с азотом, к которому они присоединены, образовывать 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления этот термин определяет C_1-C_4 сульфонамидо, причем каждый R^b в сульфонамидо содержит в целом 1 углерод, 2 углерода, 3 углерода или 4 углерода.

"Сульфоксил" относится к радикалу $-S(=O)_2OH$.

"Сульфонат" относится к радикалу $-S(=O)_2OR^b$, в котором R^b выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

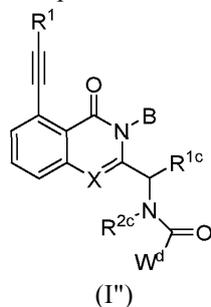
"Тиокарбонил" относится к радикалу $-(C=S)-$.

"Карбамид" относится к радикалу $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)_2$ или $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)-$, где каждый R^b независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (присоединенного через углерод цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (присоединенного через кольцевой углерод), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (присоединенного через кольцевой углерод) и гетероарилалкила, если в описании не указано иное, причем каждая из этих групп может сама быть в случае необходимости замещена, как описано здесь.

Если группы заместителя определены их обычными химическими формулами, написанными слева направо, они также охватывают химически идентичные заместители, которые следовали бы из написания структуры справа налево, например, CH_2O эквивалентен OCH_2 .

Соединения.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению Формулы (I')



где:

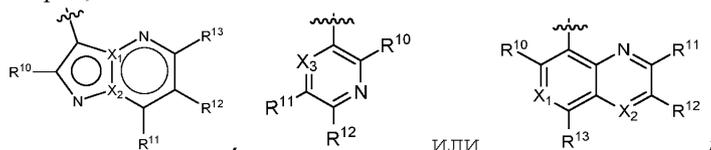
R^1 обозначает водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или $-COR^2$;

B обозначает водород, алкил, циклоалкил или арил;

R^2 обозначает водород;

R^{1c} обозначает водород или алкил;

R^{2c} обозначает водород;



W^d обозначает

где

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо означает C , CR^{13} или N ; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо обозначает водород, алкил, арил, гетероарил, алкокси или амино;

X означает CR^{1a} или N ;

где R^{1a} означает водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил или CN ;

причем каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH , алкокси, NH_2 , NH (алкила), N (алкил) $_2$, COH , CO (алкила), $COOH$,

COO(алкила), CONH₂, CONH(алкила), CON(алкил)₂, S(O)(алкила), S(O)₂(алкила), циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

причем каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, алкенила, алкинила, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкила), N(алкил)₂, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), CONH₂, CONH(алкила), CON(алкил)₂, S(O)(алкила) или S(O)₂(алкила);

где каждый алкил независимо означает C₁-C₁₀ алкил;

каждый алкенил независимо означает C₂-C₁₀ алкенил;

каждый алкинил независимо означает C₂-C₁₀ алкинил;

каждый алкокси независимо означает C₁-C₁₀ алкокси;

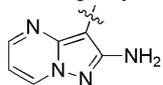
каждый циклоалкил независимо означает C₃-C₁₀ циклоалкил;

каждый арил независимо означает C₆-C₁₄ арил;

каждый гетероциклоалкил независимо означает 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый гетероарил независимо означает 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

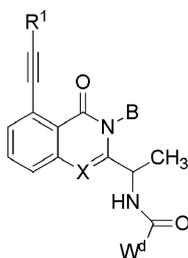
при условии, когда X обозначает CH, B обозначает незамещенный фенил и W^d обозначает



, тогда R¹ не обозначает водород, метил, (CH₂)NH₂ или (CH₂)₂NH₂;

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

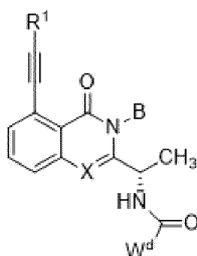
В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение представляет собой соединение Формулы (I') :



(I')

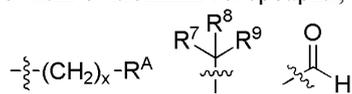
или фармацевтически приемлемую соль этого соединения.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение представляет собой соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительно в указанных соединениях R¹ обозначает разветвленный алкил, 5- или 6-членный арил, 5- или 6-членный гетероарил, 5- или 6-членный циклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил,

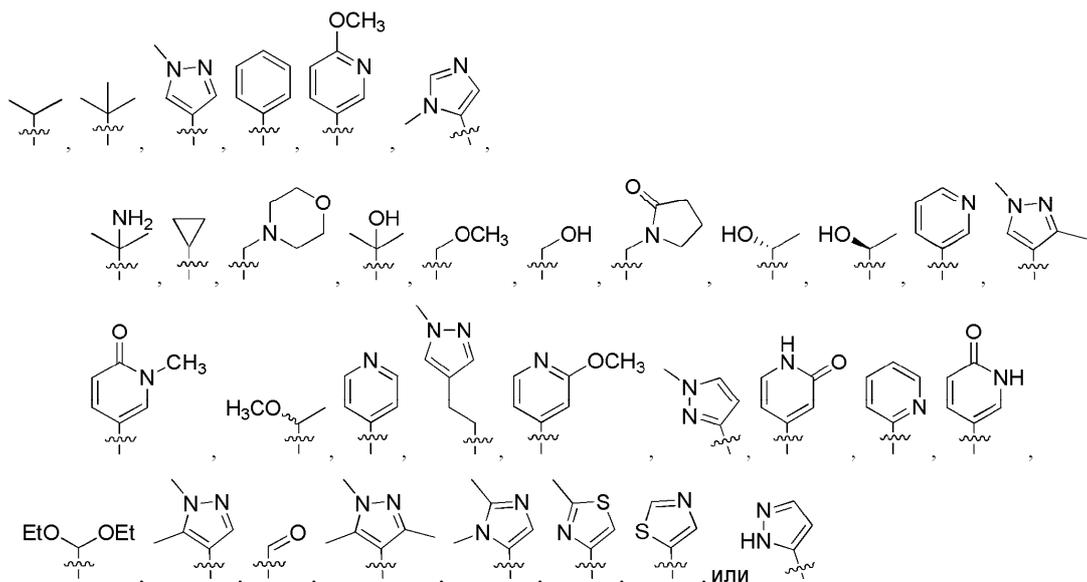


или циклопропил, причем R^A обозначает OH, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

x = 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

R⁷, R⁸ и R⁹ обозначают, каждый независимо, водород, OH, алкокси, NH₂, NH(алкил), N(алкил)₂, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

Предпочтительно в указанных соединениях R¹ обозначает: метил,



В другом предпочтительном варианте R^1 обозначает 5-10-членный гетероарил, предпочтительно 6-членный гетероарил, предпочтительно пиридинил или пиримидинил.

В еще одном предпочтительном варианте R^1 обозначает 5-членный гетероарил, предпочтительно триазолил, пиразолил или имидазолил.

В предпочтительном варианте предложенных выше соединений гетероарил замещен одним или более алкилами.

В другом предпочтительном варианте предложенных выше соединений В обозначает арил или циклоалкил, предпочтительно арил или 3-6-членный циклоалкил.

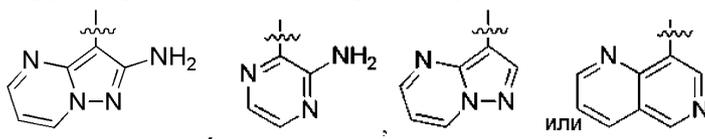
Предпочтительно В обозначает фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^z , причем каждый R^z независимо обозначает галоген или алкил.

В другом предпочтительном варианте В обозначает незамещенный фенил.

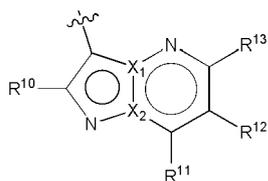


В еще одном предпочтительном варианте В обозначает

В другом предпочтительном варианте предложенных выше соединений W^d обозначает

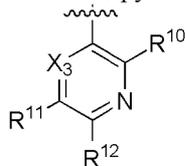


В другом предпочтительном варианте предложенных выше соединений W^d обозначает



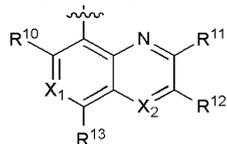
причем один из X_1 и X_2 обозначает С и другой обозначает N.

В другом предпочтительном варианте предложенных выше соединений W^d обозначает



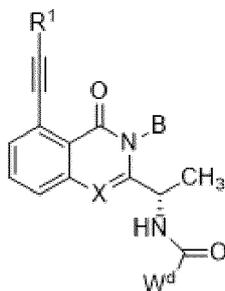
причем X_3 обозначает N или CR^{13} .

В другом предпочтительном варианте предложенных выше соединений W^d обозначает

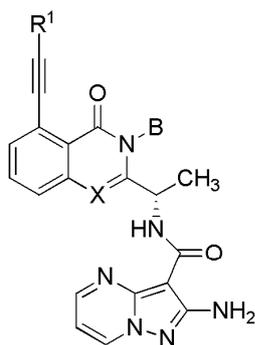


причем один из X_1 и X_2 обозначает N, и другой обозначает CR^{13} .

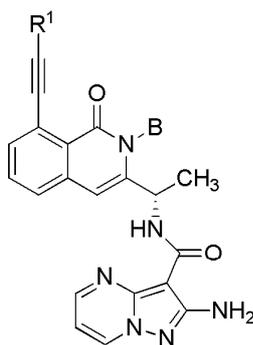
В другом предпочтительном варианте предложенных выше соединений X обозначает СН.
 В другом предпочтительном варианте предложенных выше соединений X обозначает N.
 В предпочтительных вариантах соединение Формулы (I):



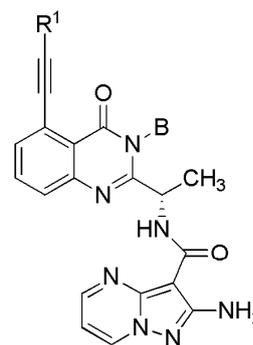
представляет собой соединение формулы II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI или XII:



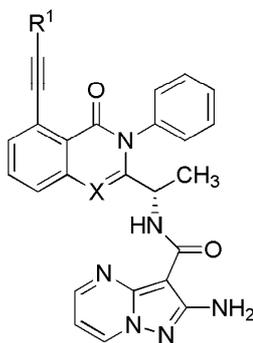
II,



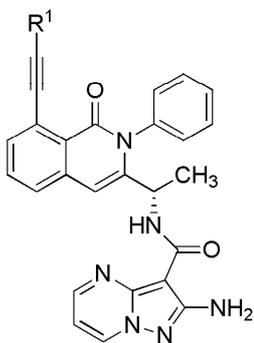
III,



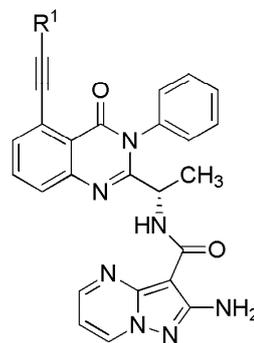
IV,



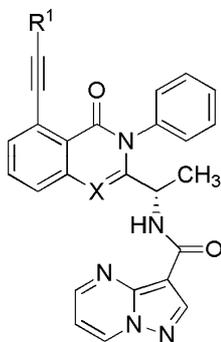
V,



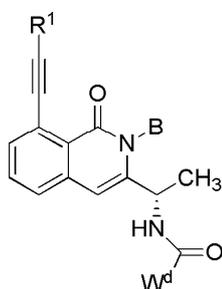
VI,



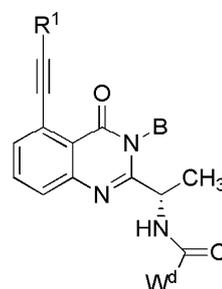
VII,



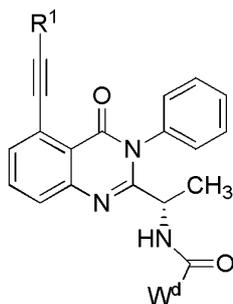
VIII,



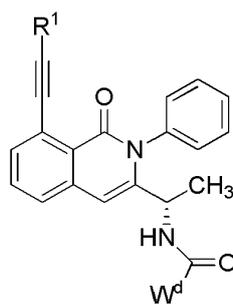
IX,



X,



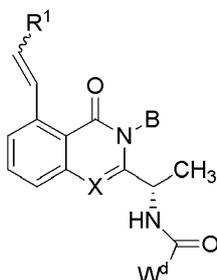
XI, или



XII,

или его фармацевтически приемлемую соль.

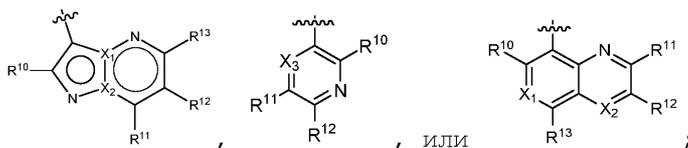
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (A):



Формула (A), где

R^1 обозначает водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или $-COR^2$;

В обозначает водород, алкил, циклоалкил или арил; R^2 обозначает водород; W^d обозначает



где

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо означает C, CR^{1a} или N; R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо обозначает водород, алкил, арил, гетероарил, алкокси или амино; X означает CR^{1a} или N;

где R^{1a} означает водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил или CN;

причем каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH, алкокси, NH_2 , NH(алкила), N(алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), CONH $_2$, CONH(алкила), CON(алкил) $_2$, S(O)(алкила), S(O) $_2$ (алкила), циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

причем каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, алкенила, алкинила, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH(алкила), N(алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), CONH $_2$, CONH(алкила), CON(алкил) $_2$, S(O)(алкила) или S(O) $_2$ (алкила);

где каждый алкил независимо означает C_1 - C_{10} алкил;

каждый алкенил независимо означает C_2 - C_{10} алкенил;

каждый алкинил независимо означает C_2 - C_{10} алкинил;

каждый алкокси независимо означает C_1 - C_{10} алкокси;

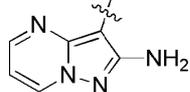
каждый циклоалкил независимо означает C_3 - C_{10} циклоалкил;

каждый арил независимо означает C_6 - C_{14} арил;

каждый гетероциклоалкил независимо означает 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый гетероарил независимо означает 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

при условии: когда X обозначает CH, B обозначает незамещенный фенил и W^d обозначает



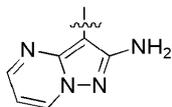
, тогда R^1 не обозначает фенил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительно, в соединении Формулы (A) R^1 обозначает алкил или гетероарил.

Предпочтительно, в соединении Формулы (A) В обозначает фенил. Предпочтительно, в соединении Формулы (A) X обозначает СН.

Предпочтительно, в соединении Формулы (A) X обозначает N. Предпочтительно, в соединении



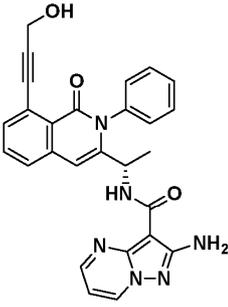
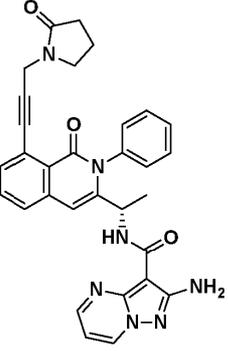
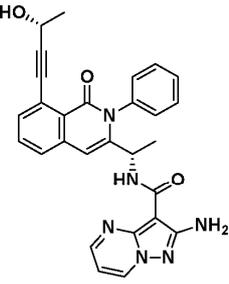
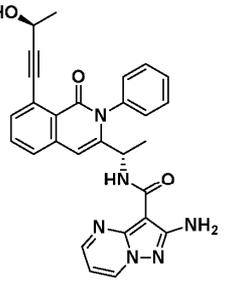
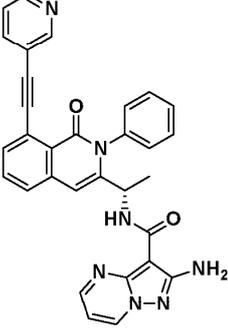
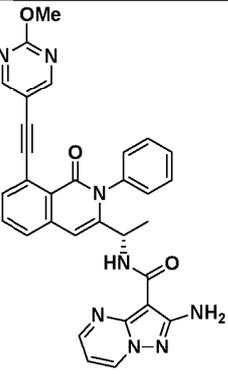
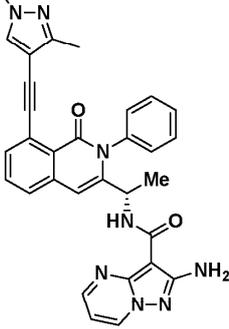
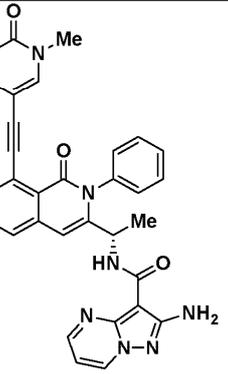
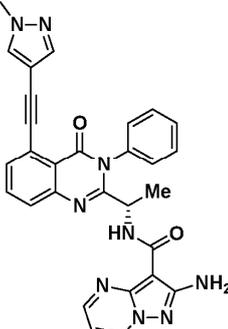
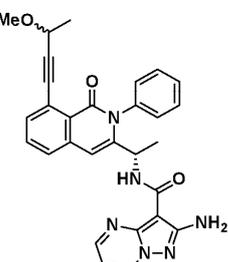
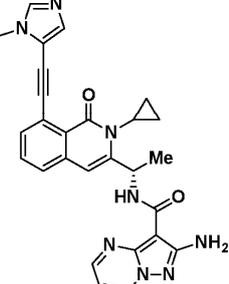
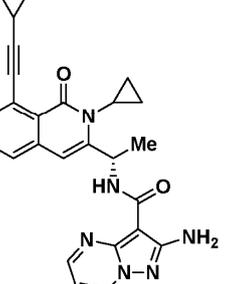
Формулы (A) W^d обозначает

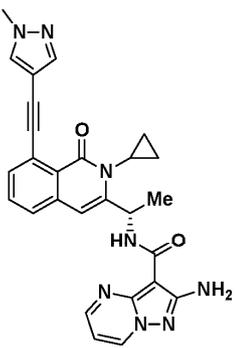
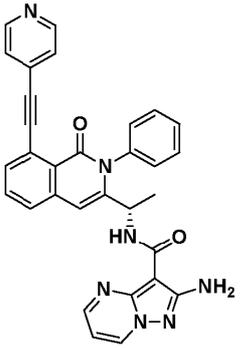
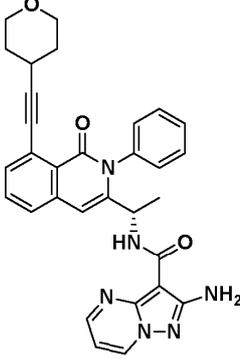
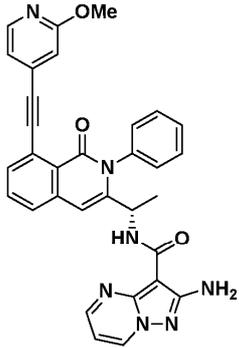
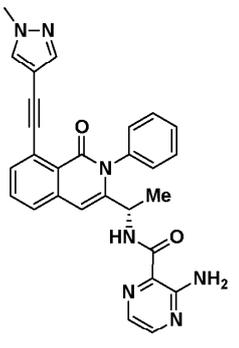
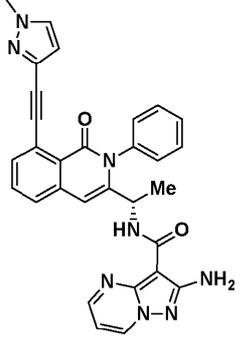
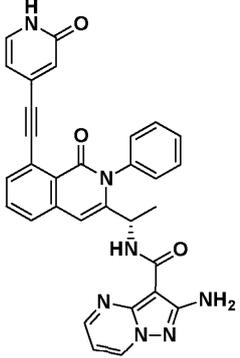
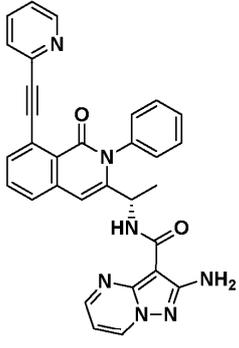
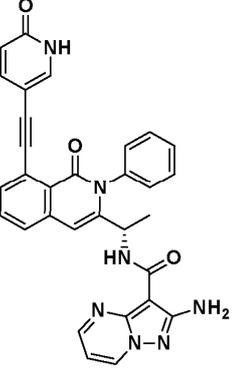
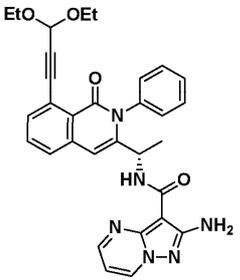
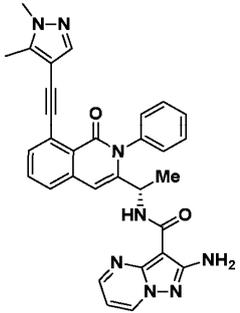
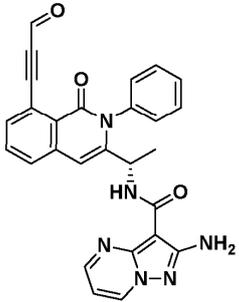
Предпочтительно, соединение Формулы (I'') находится в (S)-стереохимической конфигурации.

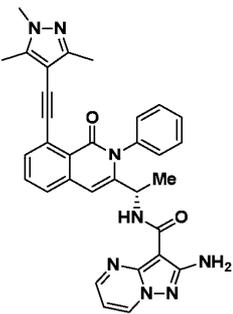
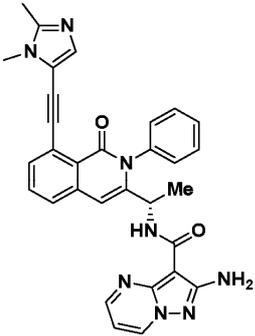
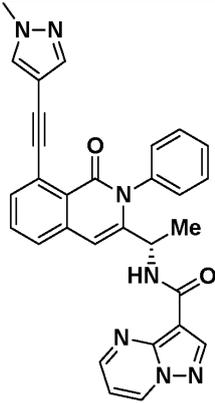
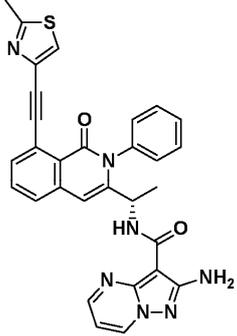
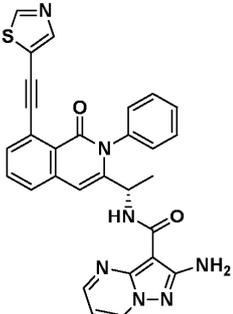
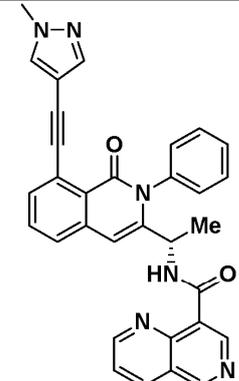
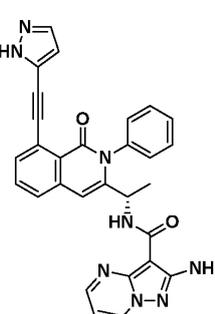
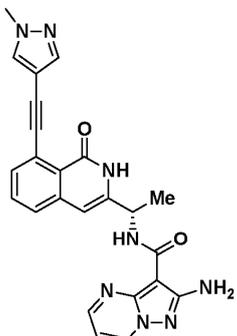
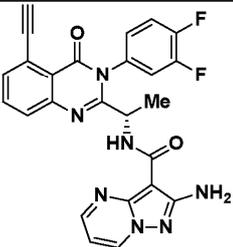
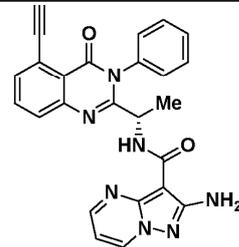
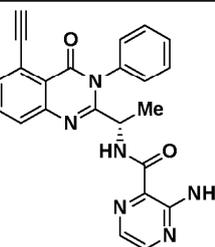
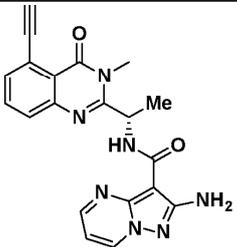
Предпочтительно, соединение Формулы (I'') представляет собой S-энантиомер, имеющий энантиомерную чистоту больше, чем 75%.

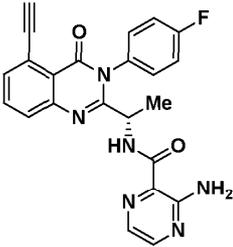
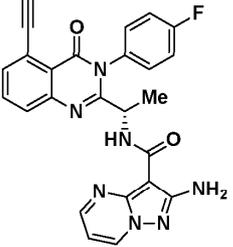
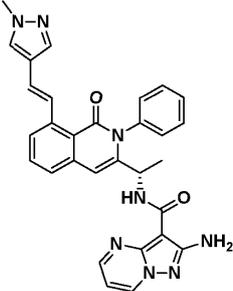
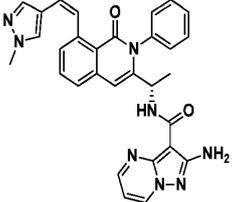
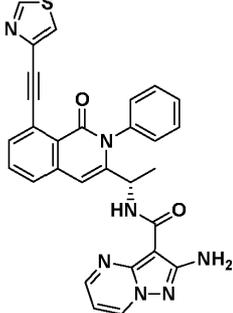
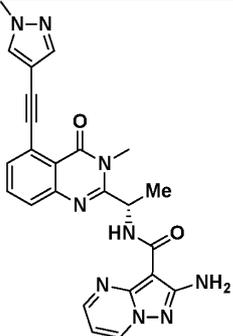
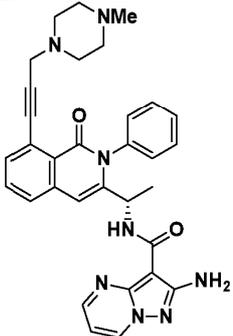
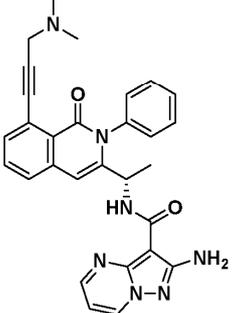
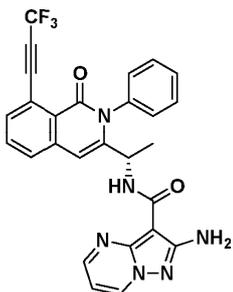
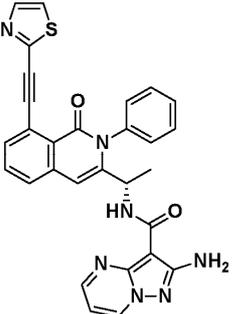
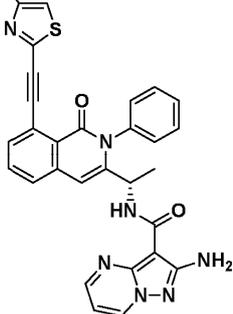
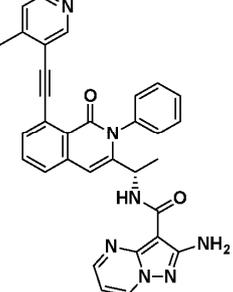
Предпочтительно, соединения Формулы (I') и Формулы (A) представляют собой одно из следующих:

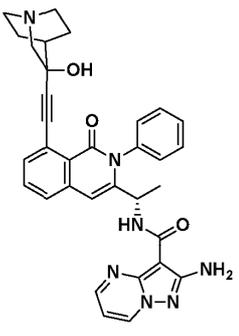
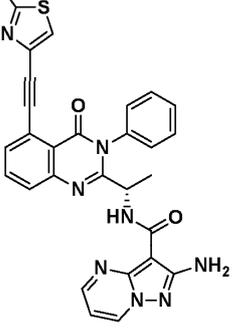
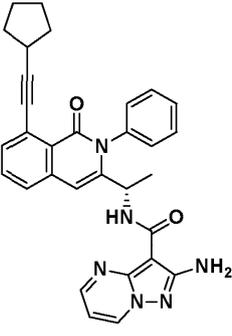
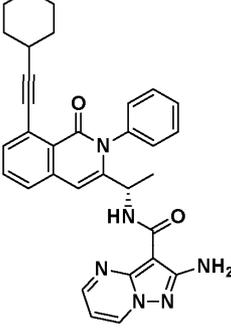
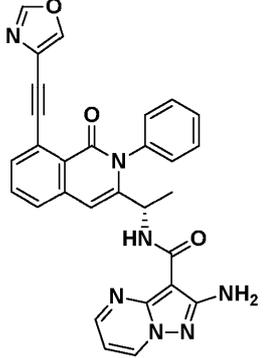
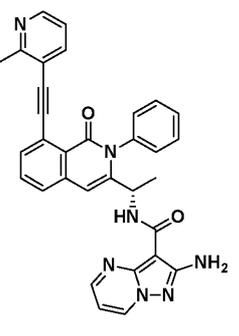
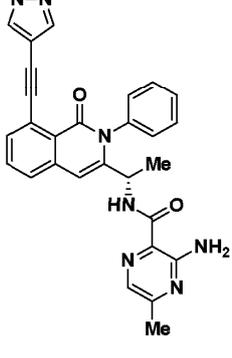
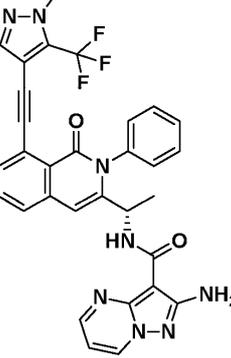
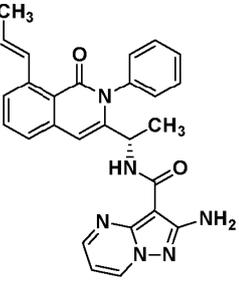
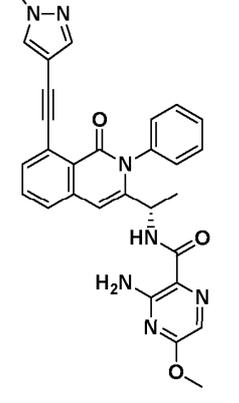
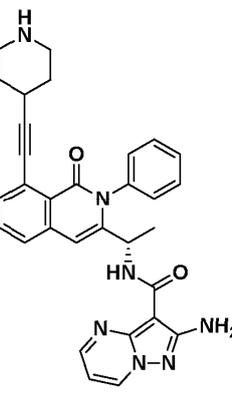
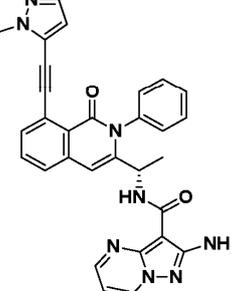
<p>Соединение 1,</p>	<p>Соединение 2,</p>	<p>Соединение 3,</p>	<p>Соединение 4,</p>
<p>Соединение 5,</p>	<p>Соединение 6,</p>	<p>Соединение 7,</p>	<p>Соединение 8,</p>
<p>Соединение 9,</p>	<p>Соединение 10,</p>	<p>Соединение 11,</p>	<p>Соединение 12,</p>

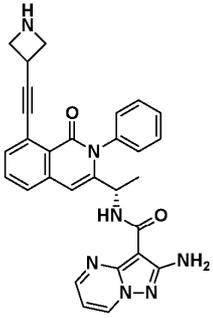
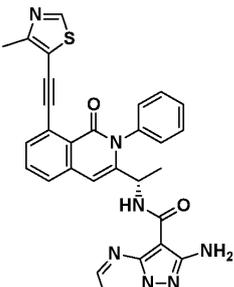
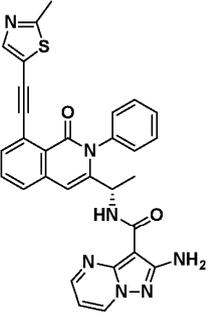
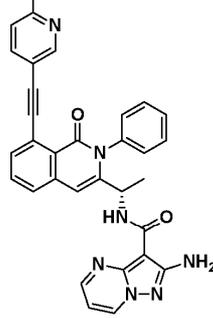
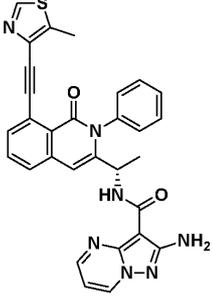
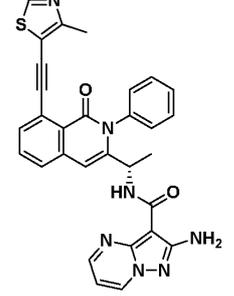
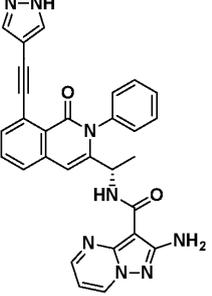
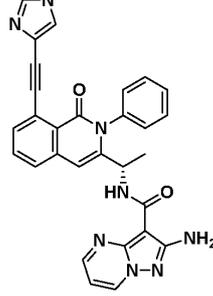
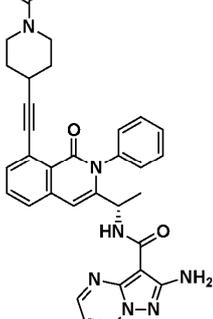
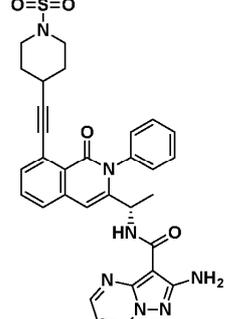
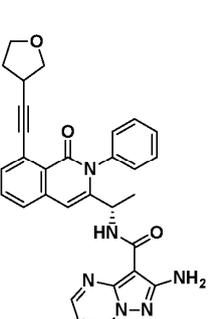
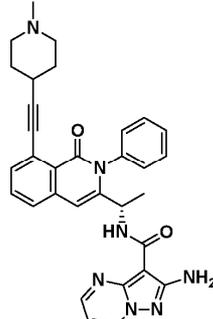
 <p>Соединение 13,</p>	 <p>Соединение 14,</p>	 <p>Соединение 15,</p>	 <p>Соединение 16,</p>
 <p>Соединение 17,</p>	 <p>Соединение 18,</p>	 <p>Соединение 19,</p>	 <p>Соединение 20,</p>
 <p>Соединение 21,</p>	 <p>Соединение 22,</p>	 <p>Соединение 23,</p>	 <p>Соединение 24,</p>

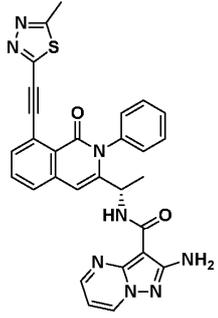
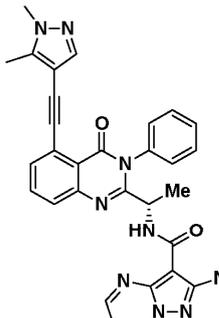
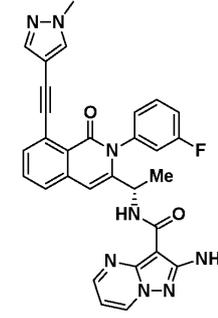
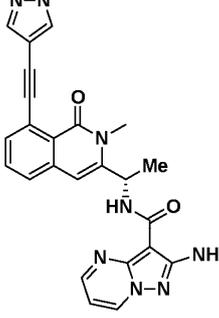
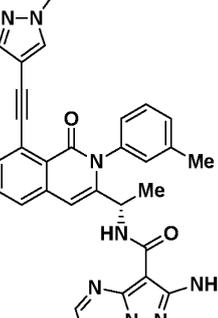
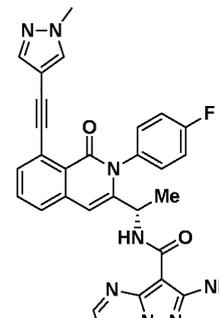
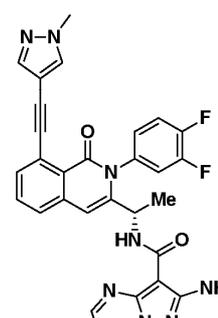
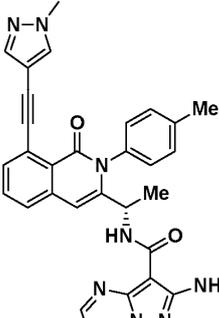
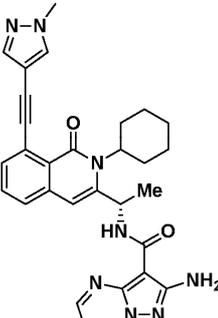
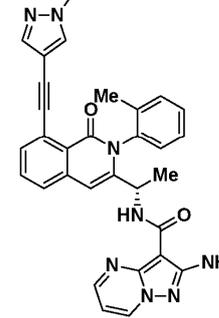
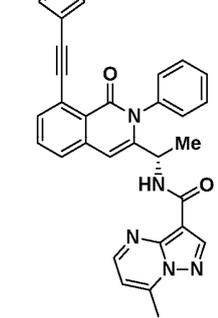
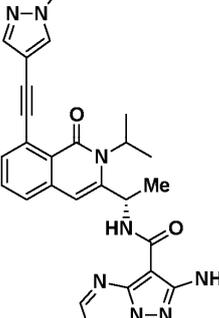
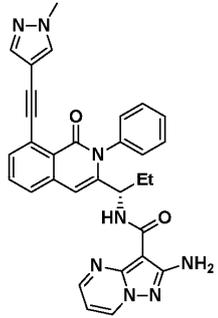
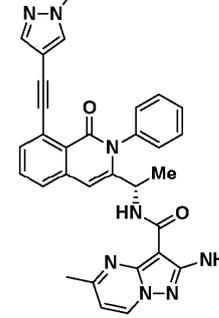
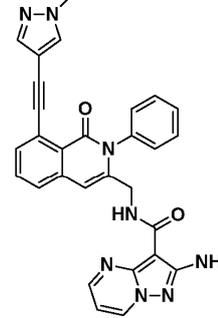
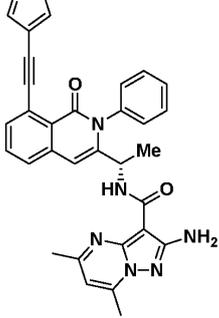
 <p>Соединение 25,</p>	 <p>Соединение 26,</p>	 <p>Соединение 27,</p>	 <p>Соединение 28,</p>
 <p>Соединение 29,</p>	 <p>Соединение 30,</p>	 <p>Соединение 31,</p>	 <p>Соединение 32,</p>
 <p>Соединение 33,</p>	 <p>Соединение 34,</p>	 <p>Соединение 35,</p>	 <p>Соединение 36,</p>

 <p>Соединение 37,</p>	 <p>Соединение 38,</p>	 <p>Соединение 39,</p>	 <p>Соединение 40,</p>
 <p>Соединение 41,</p>	 <p>Соединение 42,</p>	 <p>Соединение 43,</p>	 <p>Соединение 44,</p>
 <p>Соединение 45,</p>	 <p>Соединение 46,</p>	 <p>Соединение 47,</p>	 <p>Соединение 48,</p>

 <p>Соединение 49,</p>	 <p>Соединение 50,</p>	 <p>Соединение 52,</p>	 <p>Соединение 53,</p>
 <p>Соединение 54,</p>	 <p>Соединение 55,</p>	 <p>Соединение 56,</p>	 <p>Соединение 57,</p>
 <p>Соединение 58,</p>	 <p>Соединение 59,</p>	 <p>Соединение 60,</p>	 <p>Соединение 61,</p>

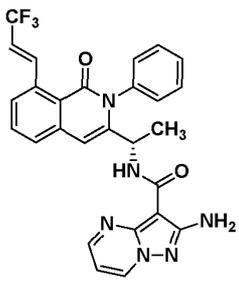
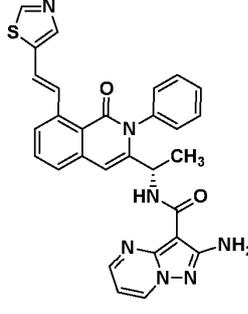
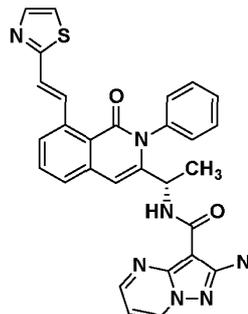
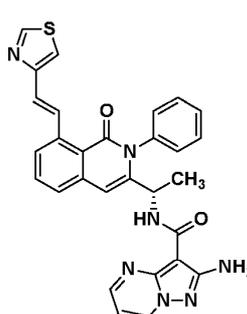
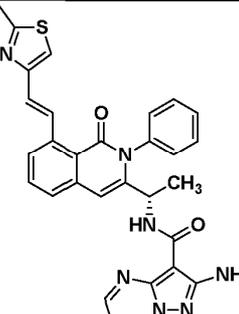
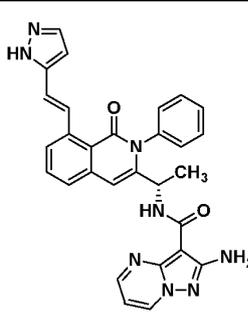
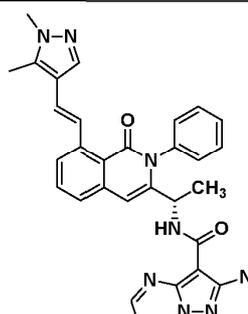
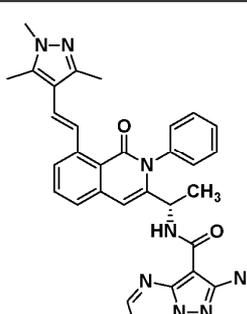
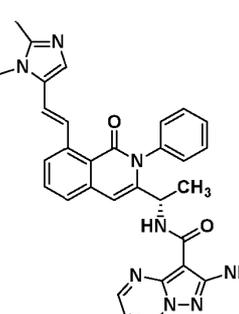
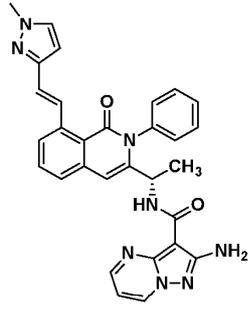
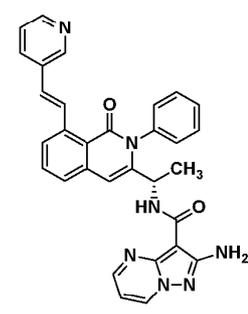
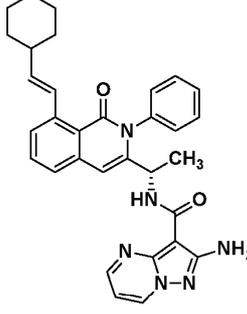
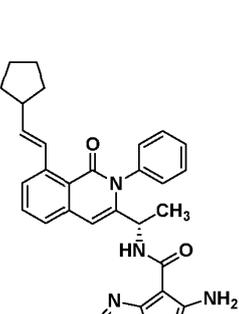
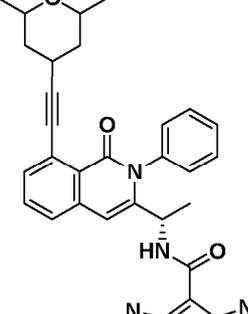
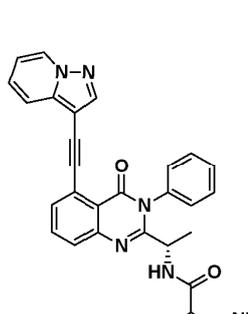
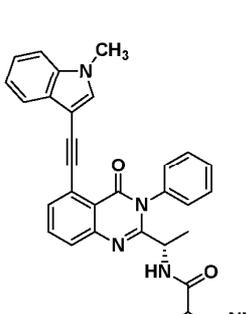
 <p>Соединение 62,</p>	 <p>Соединение 63,</p>	 <p>Соединение 64,</p>	 <p>Соединение 65,</p>
 <p>Соединение 66,</p>	 <p>Соединение 67,</p>	 <p>Соединение 68,</p>	 <p>Соединение 69,</p>
 <p>Соединение 70,</p>	 <p>Соединение 71,</p>	 <p>Соединение 72,</p>	 <p>Соединение 73,</p>

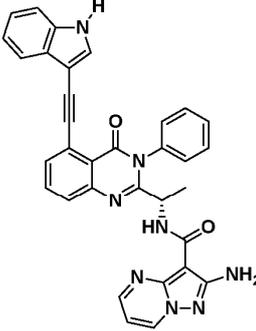
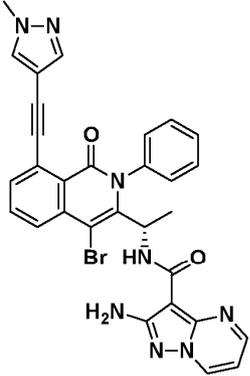
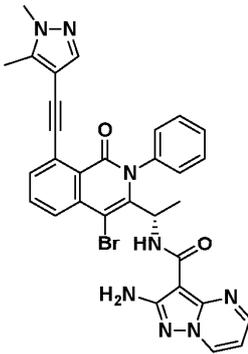
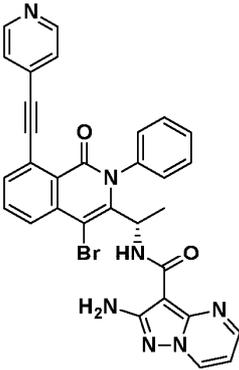
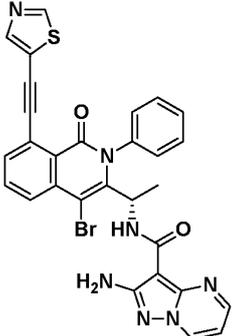
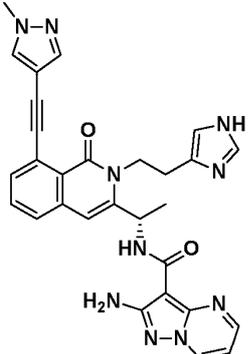
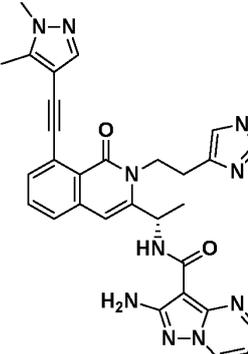
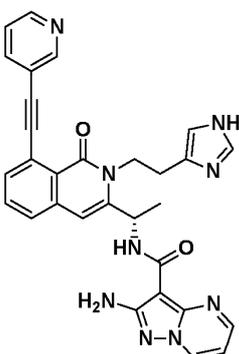
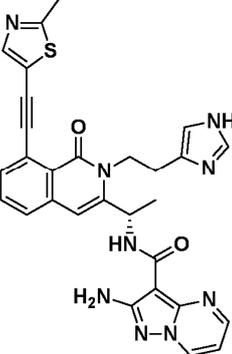
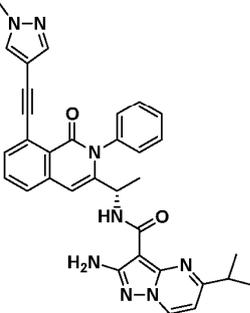
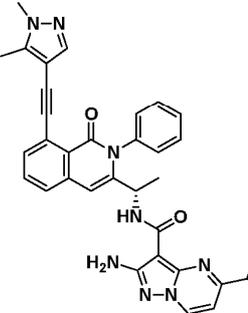
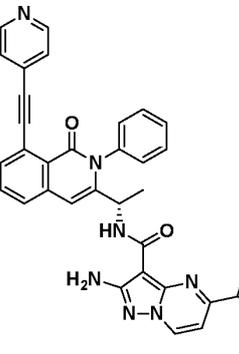
 <p>Соединение 74,</p>	 <p>Соединение 75,</p>	 <p>Соединение 76,</p>	 <p>Соединение 77,</p>
 <p>Соединение 78,</p>	 <p>Соединение 79,</p>	 <p>Соединение 80,</p>	 <p>Соединение 81,</p>
 <p>Соединение 82,</p>	 <p>Соединение 83,</p>	 <p>Соединение 84,</p>	 <p>Соединение 85,</p>

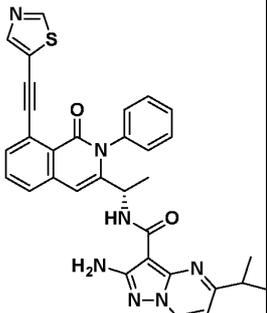
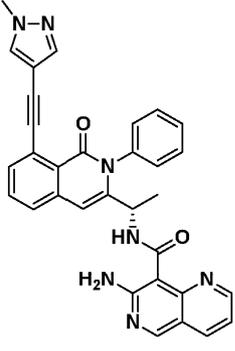
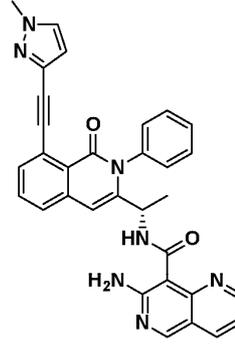
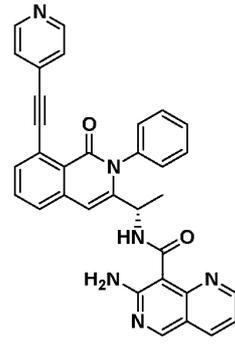
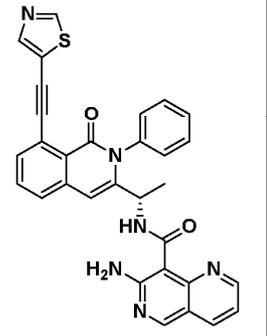
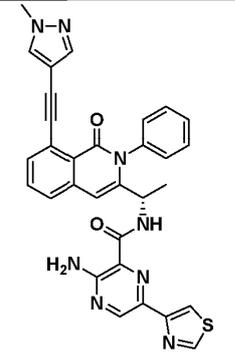
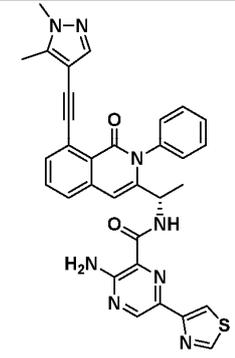
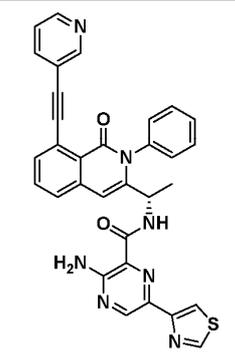
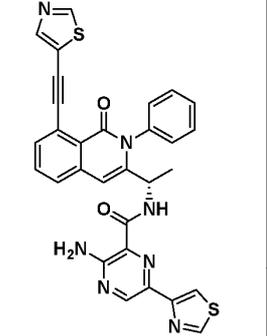
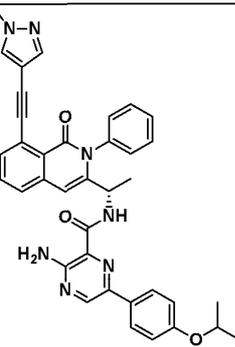
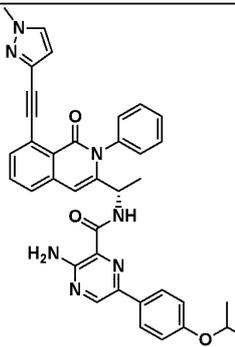
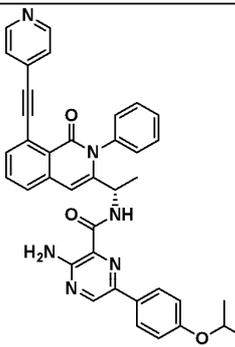
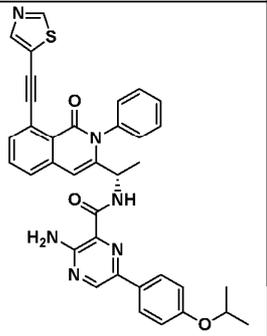
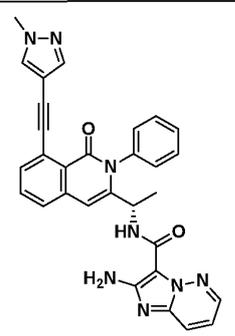
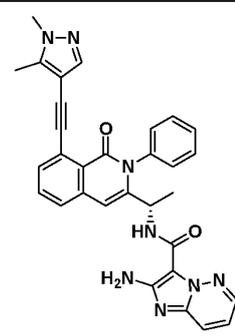
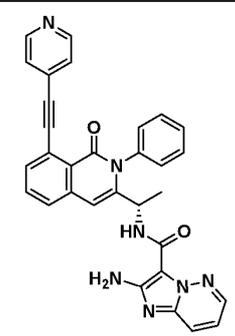
 <p>Соединение 86,</p>	 <p>Соединение 88,</p>	 <p>Соединение 93,</p>	 <p>Соединение 94,</p>
 <p>Соединение 95,</p>	 <p>Соединение 96,</p>	 <p>Соединение 97,</p>	 <p>Соединение 98,</p>
 <p>Соединение 99,</p>	 <p>Соединение 101,</p>	 <p>Соединение 102,</p>	 <p>Соединение 103,</p>
 <p>Соединение 105,</p>	 <p>Соединение 106,</p>	 <p>Соединение 107, or</p>	 <p>Соединение 108,</p>

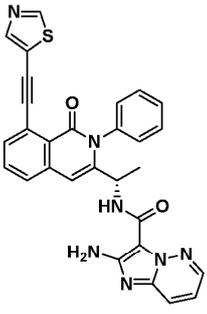
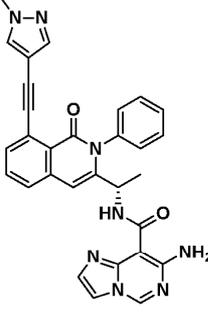
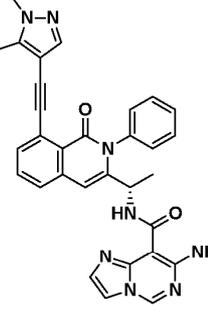
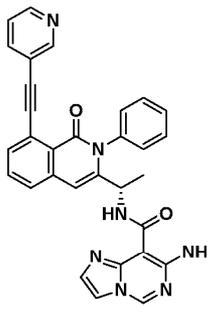
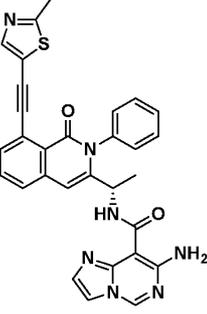
или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительно, соединение Формулы (I'') и Формулы (A) представляют собой одно из следующих:

 <p>Соединение 1001,</p>	 <p>Соединение 1002,</p>	 <p>Соединение 1003,</p>	 <p>Соединение 1004,</p>
 <p>Соединение 1005,</p>	 <p>Соединение 1006,</p>	 <p>Соединение 1007,</p>	 <p>Соединение 1008,</p>
 <p>Соединение 1009,</p>	 <p>Соединение 1010,</p>	 <p>Соединение 1011,</p>	 <p>Соединение 1012,</p>
 <p>Соединение 1013,</p>	 <p>Соединение 1014,</p>	 <p>Соединение 1016,</p>	 <p>Соединение 1017,</p>

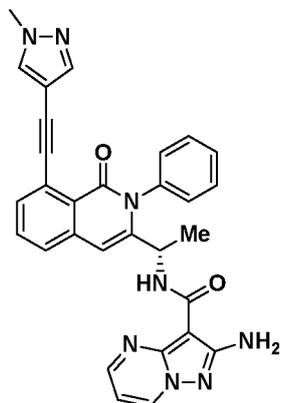
 <p>Соединение 1018,</p>	 <p>Соединение 1041,</p>	 <p>Соединение 1042,</p>	 <p>Соединение 1043,</p>
 <p>Соединение 1044,</p>	 <p>Соединение 1045,</p>	 <p>Соединение 1046,</p>	 <p>Соединение 1047,</p>
 <p>Соединение 1048,</p>	 <p>Соединение 1049,</p>	 <p>Соединение 1050,</p>	 <p>Соединение 1051,</p>

 <p>Соединение 1052,</p>	 <p>Соединение 1053,</p>	 <p>Соединение 1054,</p>	 <p>Соединение 1055,</p>
 <p>Соединение 1056,</p>	 <p>Соединение 1057,</p>	 <p>Соединение 1058,</p>	 <p>Соединение 1059,</p>
 <p>Соединение 1060,</p>	 <p>Соединение 1061,</p>	 <p>Соединение 1062,</p>	 <p>Соединение 1063,</p>
 <p>Соединение 1064,</p>	 <p>Соединение 1069,</p>	 <p>Соединение 1070,</p>	 <p>Соединение 1071,</p>

 <p>Соединение 1072,</p>	 <p>Соединение 1073,</p>	 <p>Соединение 1074,</p>	 <p>Соединение 1075,</p>
 <p>Соединение 1076,</p>			

или его фармацевтически приемлемую соль.

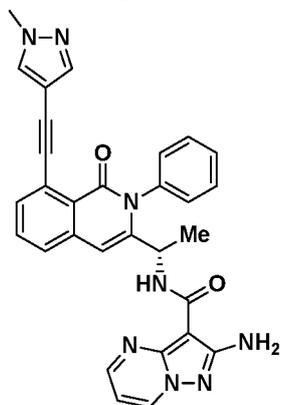
Предпочтительно, соединение Формулы (Iⁱⁱ) представляет собой Соединение 4:



Соединение 4,

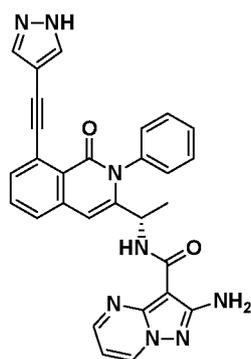
или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительно, соединение Формулы (Iⁱⁱ) представляет собой Соединение 4:



Соединение 4

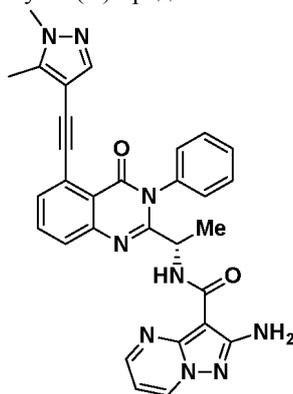
Предпочтительно, соединение Формулы (Iⁱⁱ) представляет собой Соединение 80:



Соединение 80,

или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительно, соединение Формулы (I'') представляет собой Соединение 88:



Соединение 88,

или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение, как раскрыто здесь, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель, включая инертные твердые разбавители и наполнители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проникновения, солюбилизаторы и адъюванты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная здесь, включает второй активный агент, такой как дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтическое средство). 1.

Составы.

Фармацевтические композиции могут быть особенно составлены для введения в твердой или жидкой форме, включая адаптированные к следующему: пероральное введение, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки (например, предназначенные для щечного, подъязычного и системного поглощения), капсулы, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык и интрадуоденальные пути; парентеральное введение, включая внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое, внутривнутрибрюшинное или инфузии, как, например, стерильный раствор или суспензия, или состав длительного высвобождения; топическое нанесение, например, в форме крема, мази или пластыря или спрея с контролируемым высвобождением для нанесения на кожу; интравагинально или ректально, например, в форме pessaria, крема, стента или пены; сублингвально; окулярно; пульмонарно; местная доставка с помощью катетера или стента; внутриоболочково или назально.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропилен гликоль, полиэтилен гликоль и т.п.) и подходящие смеси этих веществ, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этил олеат. Свойственная текучесть может поддерживаться, например, при помощи материалов покрытия, таких как лецитин, поддержанием необходимого размера частиц в случае дисперсии и при помощи сурфактантов.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы, диспергирующие агенты, лубриканты и/или антиоксиданты. Профилактика действия микроорганизмов на соединения, описанные здесь, может быть обеспечена включением различных антибактериальных и противогрибковых веществ, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Может также быть желательно включать в композиции изотонические вещества, такие как сахара,

хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной лекарственной формы может быть обеспечена включением агентов, которые задерживают абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Способы получения этих составов или композиций включают стадию введения соединения, описанного здесь и/или химиотерапевтического средства в ассоциацию с носителем и, в случае необходимости, одним или более дополнительными ингредиентами. В целом составы получают, вводя в однородную и тесную ассоциацию соединения, как раскрыто здесь, с жидкими носителями или тонкодисперсными твердыми носителями, или обоими типами носителей, и затем, при необходимости, формируя продукт.

Получение таких фармацевтических композиций известно из уровня техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Twelfth Edition, McGraw Hill, 2011; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); которые все полностью включены в настоящее описание посредством ссылок здесь. За исключением случаев, если какая-либо обычная среда эксципиента несовместима с соединениями по изобретению, например, оказывает любое нежелательное биологическое влияние или иначе негативным образом взаимодействует с любым другим компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, использование эксципиента рассматривается как входящее в рамки этого раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений в раскрытых фармацевтических композициях составляет менее, чем приблизительно 100%, приблизительно 90%, приблизительно 80%, приблизительно 70%, приблизительно 60%, приблизительно 50%, приблизительно 40%, приблизительно 30%, приблизительно 20%, приблизительно 19%, приблизительно 18%, приблизительно 17%, приблизительно 16%, приблизительно 15%, приблизительно 14%, приблизительно 13%, приблизительно 12%, приблизительно 11%, приблизительно 10%, приблизительно 9%, приблизительно 8%, приблизительно 7%, приблизительно 6%, приблизительно 5%, приблизительно 4%, приблизительно 3%, приблизительно 2%, приблизительно 1%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,1%, приблизительно 0,09%, приблизительно 0,08%, приблизительно 0,07%, приблизительно 0,06%, приблизительно 0,05%, приблизительно 0,04%, приблизительно 0,03%, приблизительно 0,02%, приблизительно 0,01%, приблизительно 0,009%, приблизительно 0,008%, приблизительно 0,007%, приблизительно 0,006%, приблизительно 0,005%, приблизительно 0,004%, приблизительно 0,003%, приблизительно 0,002%, приблизительно 0,001%, приблизительно 0,0009%, приблизительно 0,0008%, приблизительно 0,0007%, приблизительно 0,0006%, приблизительно 0,0005%, приблизительно 0,0004%, приблизительно 0,0003%, приблизительно 0,0002% или приблизительно 0,0001%, вес./вес, вес./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, как раскрыто здесь, составляет более чем приблизительно 90%, приблизительно 80%, приблизительно 70%, приблизительно 60%, приблизительно 50%, приблизительно 40%, приблизительно 30%, приблизительно 20%, приблизительно 19,75%, приблизительно 19,50%, приблизительно 19,25%, приблизительно 19%, приблизительно 18,75%, приблизительно 18,50%, приблизительно 18,25%, приблизительно 18%, приблизительно 17,75%, приблизительно 17,50%, приблизительно 17,25%, приблизительно 17%, приблизительно 16,75%, приблизительно 16,50%, приблизительно 16,25%, приблизительно 16%, приблизительно 15,75%, приблизительно 15,50%, приблизительно 15,25%, приблизительно 15%, приблизительно 14,75%, приблизительно 14,50%, приблизительно 14,25%, приблизительно 14%, приблизительно 13,75%, приблизительно 13,50%, приблизительно 13,25%, приблизительно 13%, приблизительно 12,75%, приблизительно 12,50%, приблизительно 12,25%, приблизительно 12%, приблизительно 11,75%, приблизительно 11,50%, приблизительно 11,25%, приблизительно 11%, приблизительно 10,75%, приблизительно 10,50%, приблизительно 10,25%, приблизительно 10%, приблизительно 9,75%, приблизительно 9,50%, приблизительно 9,25%, приблизительно 9%, приблизительно 8,75%, приблизительно 8,50%, приблизительно 8,25%, приблизительно 8%, приблизительно 7,75%, приблизительно 7,50%, приблизительно 7,25%, приблизительно 7%, приблизительно 6,75%, приблизительно 6,50%, приблизительно 6,25%, приблизительно 6%, приблизительно 5,75%, приблизительно 5,50%, приблизительно 5,25%, приблизительно 5%, приблизительно 4,75%, приблизительно 4,50%, приблизительно 4,25%, приблизительно 4%, приблизительно 3,75%, приблизительно 3,50%, приблизительно 3,25%, приблизительно 3%, приблизительно 2,75%, приблизительно 2,50%, приблизительно 2,25%, приблизительно 2%, приблизительно 1,75%, приблизительно 1,50%, приблизительно 1,25%, приблизительно 1%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,1%, приблизительно 0,09%, приблизительно 0,08%, приблизительно 0,07%, приблизительно 0,06%, приблизительно 0,05%, приблизительно 0,04%, приблизительно 0,03%, приблизительно 0,02%, приблизительно 0,01%, приблизительно 0,009%, приблизительно 0,008%, приблизительно 0,007%, приблизительно 0,006%, приблизительно 0,005%, приблизительно 0,004%, приблизительно 0,003%, приблизительно 0,002%, приблизительно 0,001%, приблизительно

до приблизительно 7 г, от приблизительно 0,01 до приблизительно 6 г, от приблизительно 0,05 до приблизительно 5 г, от приблизительно 0,1 до приблизительно 4 г, от приблизительно 0,5 до приблизительно 4 г или от приблизительно 1 до приблизительно 3 г.

1А. Составы для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для перорального введения, содержащим соединение, как раскрыто здесь, и фармацевтический эксципиент, подходящий для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для перорального введения, содержащим: (i) эффективное количество раскрытого здесь соединения; в случае необходимости (ii) эффективное количество одного или более вторых агентов; и (iii) один или более фармацевтических эксципиентов, подходящих для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть жидкой фармацевтической композицией, подходящей для перорального потребления. Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены как дискретные лекарственные формы, такие как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости или аэрозольные спреи, содержащие predetermined количество активного ингредиента в форме порошка или в гранулах, растворе или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии типа масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Такие лекарственные формы могут быть получены любым из способов, известных в фармацевтике, но все способы включают стадию введения активного ингредиента в комбинацию с носителем, который составляет один или несколько ингредиентов. В целом фармацевтические композиции получают, однородно и тесно смешивая активный ингредиент с жидкими носителями или тонкодисперсными твердыми носителями, или обоими типами носителей, и затем, при необходимости, формируя продукт в желаемой форме. Например, таблетка может быть получена прессованием или отливом, в случае необходимости с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящей машине активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, в случае необходимости смешанного с эксципиентом, таким как, но не ограничиваясь ими, связующее, лубрикант, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное или диспергирующее вещество. Отлитые таблетки могут быть получены формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Настоящее раскрытие далее охватывает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, включающие активный ингредиент, так как вода может облегчить распад некоторых соединений. Например, в области фармацевтики известно, что вода может быть добавлена (например, в количестве приблизительно 5%) как средство моделирования длительного хранения, чтобы определить такие характеристики как срок годности или стабильность составов в течение долгого времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы могут быть получены с использованием безводную или имеющих низкую влажность ингредиентов и условий низкой влажности. Например, фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу, могут быть сделаны безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и сохранена таким образом, чтобы соподдерживался ее безводный характер. Соответственно, безводные фармацевтические композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые известны как предотвращающие контакт с водой, таким образом, что они могут быть включены в подходящие фармацевтические наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничены ими, герметично запечатанную фольгу, пластмассу и т.п., контейнеры разовой дозы, блистерные упаковки и ленточные упаковки.

Активный ингредиент может быть объединен в тесной смеси с фармацевтическим носителем согласно обычным фармацевтическим методам соединения. Носитель может принимать большое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. В получении фармацевтических композиций для пероральной лекарственные формы в качестве носителей может быть использована любая из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. в случае жидких пероральных препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или носители, такие как крахмалы, сахар, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие вещества, лубриканты, связующие и разрыхлители могут использоваться в случае пероральных твердых препаратов в некоторых вариантах осуществления, без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки, с твердыми пероральными препаратами. В некоторых вариантах осуществления таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными методиками.

Связующие, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но не ограничены ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические казеины, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошковый трагакант, гуаровую смолу, целлюлозу и ее производные (например, этил целлюлозу, ацетат целлюлозы, кальций карбоксиметил целлюлозу, натрий карбок-

симетил целлюлозу), поливинил пирролидон, метил целлюлозу, предварительно желатинированный крахмал, гидроксипропил метил целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры подходящих наполнителей для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, раскрытых здесь, включают, но не ограничены ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинированный крахмал и их смеси.

Разрыхлители могут использоваться в фармацевтических композициях, как предусмотрено здесь, для получения таблеток, которые распадаются при экспозиции к водной среде. Слишком большое количество разрыхлителя может привести к таблеткам, которые могут распадаться в бутылке. Слишком малое количество может быть недостаточным для осуществления распада и может, таким образом, изменить уровень и степень высвобождения активного ингредиента(ов) из лекарственных формы. Таким образом, достаточное количество разрыхлителей, которое не является ни слишком маленьким, ни слишком большим для нанесения ущерба высвобождению активного ингредиента(ов), может использоваться для получения лекарственных форм соединений, раскрытых здесь. Количество используемых разрыхлителей может варьировать в зависимости от типа составов и способа введения и может быть легко определено специалистом. От приблизительно 0,5 до приблизительно 15 весовых процентов разрыхлителей, или от приблизительно 1 до приблизительно 5 весовых процентов разрыхлителей может использоваться в фармацевтической композиции. Разрыхлители, которые могут использоваться для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм, включают, но не ограничены ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полиакрилин калия, гликолят крахмала натрия, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, другие крахмалы, предварительно желатинированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

Лубриканты, которые могут использоваться для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм, включают, но не ограничены ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтилен гликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурил сульфат натрия, тальк, гидрированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этил олеат, этил лаурат, агар или их смеси. Дополнительные лубриканты включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Лубрикант может в случае необходимости быть добавлен в количестве менее, чем приблизительно 1 весового процента от массы фармацевтической композиции.

Когда водные суспензии и/или эликсиры желаемы для перорального введения, активный ингредиент там может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красителем или красками и, например, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями как вода, этанол, пропилен гликоль, глицерин и различные их комбинации.

Таблетки могут быть не покрыты или покрыты известными методами для задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, и таким образом, обеспечения длительного действия за более длительный период. Например, могут использоваться такие материалы с временной задержкой, как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Составы для перорального применения могут также быть представлены в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в форме мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Сурфактант, который может использоваться для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм, включает, но не ограничен ими, гидрофильные сурфактанты, липофильные сурфактанты и их смеси. Таким образом, может использоваться смесь гидрофильных сурфактантов, может использоваться смесь липофильных сурфактантов, или может использоваться смесь по меньшей мере одного гидрофильного сурфактанта и по меньшей мере одного липофильного сурфактанта.

Подходящий гидрофильный сурфактант может обычно иметь величину ГЛБ по меньшей мере приблизительно 10, в то время как подходящие липофильные сурфактанты могут обычно иметь величину ГЛБ меньше, чем приблизительно 10. Эмпирическим параметром, используемым для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионогенных амфифильных соединений является гидрофильно-липофильный баланс (величина "ГЛБ"). Сурфактанты с более низкими значениями ГЛБ являются более липофильными, или гидрофобными, и имеют большую растворимость в маслах, в то время как сурфактанты с более высокими значениями ГЛБ являются более гидрофильными и имеют большую растворимость в водных растворах. Гидрофильные сурфактанты, как обычно считается, являются соединениями, имеющими величину ГЛБ более чем приблизительно 10, а также анионными, катионными или цветтерийными соединениями, для которых шкала ГЛБ вообще не применима. Точно так же липофильные (т.е. гидрофобные) сурфактанты представляют собой соединения, имеющие величину ГЛБ, равную или меньше, чем приблизительно 10. Однако величина ГЛБ сурфактанта является только грубым

показателем, обычно позволяющим осуществить составление промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные сурфактанты могут быть или ионными, или неионными. Подходящие ионные сурфактанты включают, но не ограничены ими, алкиламмониевые соли; соли фусидовой кислоты; производные жирных кислот аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрированные лецитины; лизолецитины и гидрированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложного эфира жирной кислоты и карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирной кислоты; докузат натрия; ацилактаты; моно- и ди-ацетилованные эфиры винной кислоты и моно- и ди-глицеридов; сукцинированные моно- и ди-глицериды; сложные эфиры лимонной кислоты и моно- и ди-глицеридов; и их смеси.

В пределах вышеупомянутой группы ионные сурфактанты включают, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложного эфира жирной кислоты и карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ацилактаты; моно- и ди-ацетилованные эфиры винной кислоты и моно- и ди-глицеридов; сукцинированные моно- и ди-глицериды; сложные эфиры лимонной кислоты и моно- и ди-глицеридов; и их смеси.

Ионные сурфактанты могут быть ионизированными формами лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидной кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, эфиров молочной кислоты и жирных кислот, стеарил-2-лактата, стеарил лактата, сукцинированных моноглицеридов, моно/диацетилованных эфиров винной кислоты и моно/диглицеридов, эфиров лимонной кислоты и моно/диглицеридов, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, мирилата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурил сульфата, терецил сульфата, докузата, лауроил карнитинов, пальмитоил карнитинов, миристоил карнитинов, и соли и их смеси.

Гидрофильные неионные поверхностно-активные агенты могут включать, но не ограничены ими, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурил макроглицериды; алкиловые эфиры полиоксиалкилена, такие как алкиловые эфиры полиэтилен гликоля; полиоксиалкилен алкилфенолы, такие как алкилфенолы полиэтилен гликоля; эфиры жирной кислоты и полиоксиалкилен алкилфенола, такие как моноэфиры жирных кислот и полиэтилен гликоля и диэфиры жирных кислот и полиэтилен гликоля; эфиры жирной кислоты и полиэтилен гликоль глицерина; эфиры жирной кислоты и полиглицерина; эфиры жирной кислоты и полиоксиалкилен сорбитана, такие как эфиры жирной кислоты и полиэтилен гликоль сорбитана; гидрофильные продукты перэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом из числа глицеридов, растительных масел, гидрированных растительных масел, жирных кислот и стерина; полиоксиэтилен стерина, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен; и их смеси; сложные эфиры жирной кислоты и полиэтилен гликоль сорбитана и гидрофильные продукты перэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом из числа триглицеридов, растительных масел и гидрированных растительных масел. Полиол может быть глицерином, этилен гликолем, полиэтилен гликолем, сорбитолом, пропилен гликолем, пентаэритритом или сахаридом.

Другие гидрофильные неионные сурфактанты включают, без ограничения, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерил триолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицерил лаурат, ПЭГ-30 глицерил лаурат, ПЭГ-20 глицерил стеарат, ПЭГ-20 глицерил олеат, ПЭГ-30 глицерил олеат, ПЭГ-30 глицерил лаурат, ПЭГ-40 глицерил лаурат, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-50 гидрированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 глицериды капрата/каприлата, ПЭГ-8 глицериды капрата/каприлата, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 стерин сои, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитан олеат, ПЭГ-80 сорбитан лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Tween 40, Tween 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд ПЭГ-10-100 нонил фенола, ряд ПЭГ-15-100 октил фенола и полксамеры.

Подходящие липофильные сурфактанты включают, только в качестве примера: жирные спирты; эфиры жирной кислоты и глицерина; ацетилованные эфиры жирной кислоты и глицерина; эфиры жирных кислот и низших спиртов; эфиры жирной кислоты и пропилен гликоля; эфиры жирной кислоты и сорбитана; эфиры жирной кислоты и полиэтилен гликоль сорбитана; стерина и производные стерина;

полиоксиэтилированные стерина и производные стерина; алкиловые эфиры полиэтилен гликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; моно- и ди-глицеридные производные молочной кислоты; гидрофобные продукты перэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом из числа

глицеридов, растительных масел, гидрированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В пределах этой группы неограничивающие примеры липофильных сурфактантов включают эфиры жирной кислоты и глицерина, эфиры жирной кислоты и пропилен гликоля и их смеси, или являются гидрофобными продуктами переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом из числа растительных масел, гидрированных растительных масел и триглицеридов.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может включать солюбилизатор, чтобы обеспечить хорошую солюбилизацию и/или растворение соединения, как предусмотрено здесь, и минимизировать осаждение соединения. Это может быть особенно важно для фармацевтических композиций для применения, отличного от перорального, например, фармацевтических композиций для инъекции. Солюбилизатор может также быть добавлен, чтобы увеличить растворимость гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как сурфактанты, или поддержать фармацевтическую композицию как стабильный или гомогенный раствор или дисперсию.

Примеры подходящих солюбилизаторов включают, но не ограничены ими, следующее: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этилен гликоль, пропилен гликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметил изосорбид, полиэтилен гликоль, полипропилен гликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропил метилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; эфиры полиэтилен гликолей, имеющих среднюю молекулярную массу от приблизительно 200 до приблизительно 6000, такие как эфир тетрагидрофуруриловый спирт-ПЭГ (гликофуrol) или метокси ПЭГ; амиды и другие содержащие азот соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, s-капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этил пропионат, трибутилцитрат, ацетил триэтилцитрат, ацетил трибутилцитрат, триэтилцитрат, этил олеат, этил каприлат, этил бутират, триацетин, моноацетат пропилен гликоля, диацетат пропилен гликоля, ε-капролактон и его изомеры, δ-валеролактон и его изомеры, β-бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметил ацетамид, диметил изосорбид, N-метил пирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и вода.

Могут также использоваться смеси солюбилизаторов. Примеры включают, но не ограничены ими, триацетин, триэтилцитрат, этил олеат, этил каприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропил метилцеллюлозу, гидроксипропил циклодекстрины, этанол, полиэтилен гликоль 200-100, гликофуrol, транскутол, пропилен гликоль и диметил изосорбид. В некоторых вариантах осуществления солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-4 00, гликофуrol и пропилен гликоль.

Количество солюбилизатора, который может быть включен, особенно не ограничено. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено биоприемлемым количеством, которое может быть легко определено специалистом. При некоторых обстоятельствах может быть выгодно включать количества солюбилизаторов, далеко превосходящие биоприемлемые количества, например, для максимизации концентрации лекарственного средства, причем избыток солюбилизатора удаляют до введения фармацевтической композиции пациенту, используя обычные методы, такие как перегонка или упаривание. Таким образом, солюбилизатор, если он присутствует, может составлять в весовом отношении приблизительно 10%, 25%, 50%, 100% или до приблизительно 200 вес.% в расчете на объединенную массу лекарственного средства и других эксципиентов. При желании очень небольшие количества солюбилизатора могут также использоваться, такие как приблизительно 5%, 2%, 1% или еще меньше. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 100%, как правило от приблизительно 5% до приблизительно 25 вес.%.

Фармацевтическая композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничения, агенты для уменьшения вязкости, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, вспомогательные вещества, вкусовые агенты, красители, масла, ароматизаторы, замутнители, суспендирующие агенты, связующие, наполнители, пластификаторы, лубриканты и их смеси.

Примеры консервантов могут включать антиоксиданты, хелатирующие агенты, противомикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислые консерванты и другие консерванты. Примеры антиоксидантов включают, но не ограничены ими, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, моноиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилен галлат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и сульфит натрия. Примеры хелатирующих агентов включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), моногидрат лимонной кислоты, динатриевый этилендиаминтетраацетат, дикалиевый этилендиаминтетраацетат, этилендиаминтетрауксусную кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, фосфорную кислоту, этилендиаминтетраацетат натрия, винную кислоту и тринатриевый этилендиаминтетраацетат. Примеры противомикробных консервантов включают,

но не ограничены ими, бензалконий хлорид, бензетоний хлорид, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридиний хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидомочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропилен гликоль и тимеросал. Примеры противогрибковых консервантов включают, но не ограничены ими, бутил парабен, метил парабен, этил парабен, пропилен парабен, бензойную кислоту, гидроксibenзойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновую кислоту. Примеры спиртовых консервантов включают, но не ограничены ими, этанол, полиэтилен гликоль, фенол, производные фенола, бисфенол, хлорбутанол, гидроксibenзоат и фенилэтиловый спирт. Примеры кислых консервантов включают, но не ограничены ими, витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и фитиновую кислоту. Другие консерванты включают, но не ограничены ими, токоферол, ацетат токоферола, детероксим мезилат, цетримид, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), этилендиамин, лаурил сульфат натрия (SLS), лаурилоксисульфат натрия (SLES), бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon и Euxyl. В некоторых вариантах осуществления консервант представляет собой антиоксидант. В других вариантах осуществления консервант представляет собой хелатирующий агент.

Примеры масел включают, но не ограничены ими, миндаль, косточку абрикоса, авокадо, бабассу, бергамот, семя черной смородины, бурачник, можжевельник, ромашку, канолу, тмин, карнаубу, клецевину, корицу, масло какао, кокос, печень трески, кофе, кукурузу, семя хлопчатника, эму, эвкалипт, энотеру, рыбу, льняное семя, гераниол, тыкву, виноградную косточку, лесной орех, иссоп, изопропил миристат, хохобу, орех лакового дерева, лавандин, лаванду, лимон, лица кубеба, орех макадами, просвирник, семя манго, семя пенника лугового, норку, мускатный орех, маслину, апельсин, атлантического большеголова, пальму, пальмовое ядро, персиковую косточку, арахис, мак, семя тыквы, рапс, рисовые отруби, розмарин, сафлор, сандаловое дерево, сасквану, пряности, облепиху, кунжут, масло дерева ши, силикон, сою, подсолнечник, чайное дерево, чертополох, камелию, ветивер, грецкий орех и масло зародыша пшеницы. Примеры масел включают, но не ограничены ими, бутил стеарат, каприловый триглицерид, каприновый триглицерид, циклометикон, диэтил себацинат, диметикон 360, изопропил миристат, минеральное масло, октилодеканол, олеиловый спирт, силиконовое масло и их комбинации.

Кроме того, кислота или основание могут быть включены в фармацевтическую композицию для облегчения обработки, увеличения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислоты, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, силикат алюминия магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид алюминия магния, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтиламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т.п. Также подходящими являются основания, которые являются солями с фармацевтически приемлемой кислотой, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, п-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочевиная кислота и т.п. Соли многоосновных кислот, такие как фосфат натрия, динатрий гидрофосфат и натрий гидрофосфат могут также использоваться. Когда основание представляет собой соль, катион может быть любым подходящим и фармацевтически приемлемым катионом, таким как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т.п. Примеры могут включать, но не ограничены ими, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

Подходящими кислотами являются фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, п-бромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевиновую кислоту и т.п.

1В. Составы для парентерального введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям

для парентерального введения, содержащем соединение, как раскрыто здесь, и фармацевтический эксципиент, подходящий для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для парентерального введения, содержащим: (i) эффективное количество раскрытого здесь соединения; в случае необходимости (ii) эффективное количество одного или более вторых агентов; и (iii) один или более фармацевтических эксципиентов, подходящих для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

Формы, в которые раскрыты здесь фармацевтические композиции могут быть включены для введения инъекцией, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсирами, маннитолом, декстрозой или стерильным водным раствором и подобными фармацевтическими носителями.

Водные растворы в солевом растворе также традиционно используются для инъекции. Этанол, глицерин, пропилен гликоль, жидкий полиэтилен гликоль и т.п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла могут также использоваться.

Водные растворы в солевом растворе также традиционно используются для инъекции. Этанол, глицерин, пропилен гликоль, жидкий полиэтилен гликоль и т.п. (и их подходящие смеси этого), производные циклодекстрина и растительные масла могут также использоваться. Свойственная текучесть может поддерживаться, например, при помощи покрытия, такого как лецитин, для поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и при помощи сурфактантов. Профилактика действия микроорганизмов может быть обеспечена различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п.

Стерильные инъекционные растворы получают, включив соединение, раскрытое здесь, в необходимом количестве в подходящем растворителе с различными другими подходящими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией путем фильтрации. Обычно дисперсию получают, включив различные стерилизующие активные ингредиенты в стерильный носитель, который содержит основную среду дисперсии и другие подходящие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов некоторыми способами получения являются методы вакуумной сушки и сушки сублимацией, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный ингредиент из ранее подвергнутого стерилизующей фильтрации раствора этого ингредиента.

Инъекционные составы могут стерилизоваться, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерилизованной воде или другой стерильной инъекционной среде до использования. Инъекционные композиции могут содержать от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес./вес. соединения, как раскрыто здесь.

1С. Составы для топического введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для топического (например, чрескожного) введения, содержащим соединение, как раскрыто здесь, и фармацевтический эксципиент, подходящий для топического введения. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для топического введения, содержащим: (i) эффективное количество раскрытого здесь соединения; в случае необходимости (ii) эффективное количество одного или более вторых агентов; и (iii) один или более фармацевтических эксципиентов, подходящих для топического введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть составлены в препараты в твердой, полутвердой или жидкой формах, подходящих для местного или топического введения, таких как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). В целом носители с более высокой плотностью способны к обеспечению области с пролонгированной экспозицией активных ингредиентов. Напротив, состав раствора может обеспечить более быструю экспозицию активного ингредиента в выбранной области.

Фармацевтические композиции также могут включать подходящие твердые или гелеобразные носители или эксципиенты, которые являются соединениями, которые обеспечивают увеличенное проникновение или способствуют доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости *stratum corneum* кожи. Существует множество этих увеличивающих проникновение молекул, известных специалисту в области топических составов. Примеры таких носителей и эксципиентов включают, но не ограничены ими, увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропилен гликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), сурфактанты (например, изопропил мирилат и лаурил сульфат натрия), пирролидоны, глицерин монолаурат, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканолы, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтилен гликоли.

В другом примере состава для использования в раскрытых здесь способах используют устройства

для чрескожной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно использовать, чтобы обеспечить непрерывную или прерывистую инфузию соединения по изобретению в контролируемых количествах, с использованием или без использования другого агента.

Конструирование и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов известны в уровне техники. См., например, патенты США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, пульсирующей или по требованию доставки фармацевтических агентов.

Подходящие устройства для использования в доставке внутрикожных фармацевтически приемлемых композиций, описанных здесь, включают устройства с короткими иглами, такие как описанные в Патентах США 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; и 5,417,662. Внутрикожные композиции могут быть введены устройствами, которые ограничивают эффективную длину проникновения иглы в кожу, такими как описанные в публикации РСТ WO99/34850 и их функциональные эквиваленты. Устройства для безыгольной инъекции, которые доставляют жидкие вакцины в дерму через жидкоструйный инжектор и/или через иглу, которая прокалывает *stratum corneum* и производит струю, которая достигает дермы, являются подходящими. Устройства для безыгольной инъекции описаны, например, в Патентах США 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; и публикациях РСТ WO 97/37705 и WO 97/13537. Баллистические устройства для доставки порошка/частиц, которые используют сжатый газ, чтобы ускорить вакцину в порошковой форме через внешние слои кожи к дерме, являются подходящими. Альтернативно или дополнительно, обычные шприцы могут использоваться в классическом способе кожного введения Манту.

Вводимые топически составы могут, например, включать от приблизительно 1% до приблизительно 10% (вес./вес.) соединения по изобретению относительно общей массы состава, хотя концентрация соединения по изобретению в составе может быть настолько высокой, насколько позволяет предел растворимости соединения в растворителе. В некоторых вариантах осуществления вводимые топически составы могут, например, включать от приблизительно 1% до приблизительно 9% (вес./вес.) соединения по изобретению, например, от приблизительно 1% до приблизительно 8% (вес./вес.), от приблизительно 1% до приблизительно 7% (вес./вес.), от приблизительно 1% до приблизительно 6% (вес./вес.), от приблизительно 1% до приблизительно 5% (вес./вес.), от приблизительно 1% до приблизительно 4% (вес./вес.), от приблизительно 1% до приблизительно 3% (вес./вес.), и от приблизительно 1% до приблизительно 2% (вес./вес.) соединения по изобретению. Составы для топического введения могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтически приемлемых эксципиентов, описанных здесь.

1D. Составы для введения ингаляцией.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для введения ингаляцией, содержащим соединение, как раскрыто здесь, и фармацевтический эксципиент, подходящий для топического введения. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для введения ингаляцией, содержащим: (i) эффективное количество раскрытого здесь соединения; в случае необходимости (ii) эффективное количество одного или более других агентов; и (iii) один или более фармацевтических эксципиентов, подходящих для введения ингаляцией. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

Фармацевтические композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или смесях этих растворителей, и порошки. Жидкие или твердые фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или общего действия. Фармацевтические композиции в фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены при помощи инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно от распыляющегося устройства, или распыляющееся устройство может быть присоединено к лицевой маске или аппарату для дыхания с переменным положительным давлением. Раствор, суспензия или порошковые фармацевтические композиции могут вводиться, например, перорально или через нос, из устройств, которые доставляют состав подходящим образом.

1E. Составы для глазного введения.

В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции для лечения глазных нарушений. Фармацевтическая композиция может содержать эффективное количество соединения, как раскрыто здесь, и фармацевтический эксципиент, подходящий для глазного введения. Фармацевтические композиции, подходящие для глазного введения, могут быть представлены как дискретные лекарственные формы, такие как капли или спреи, содержащие predetermined количество активного ингредиента раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии типа масло-в-воде или жидкие эмульсии вода-в-масле. Другие формы для введения включают внутриглазную инъекцию, интравитреальную инъекцию, топическое введение или с помощью устройства, элюирующего лекарственное средство, микрокапсулы, имплантата или микрофлюидного устройства. В некоторых случа-

ях соединения по изобретению вводят с носителем или эксципиентом, который увеличивает внутриглазную пенетрантность соединения, таким как масляная и водная эмульсия с коллоидными частицами, имеющими масляное ядро, окруженное межповерхностной пленкой. Могут использоваться все пути местной доставки в глаз, включая топическое, субконъюнктивальное, периокулярное, ретробульбарное, субтеноновое, интракамеральное, интравитреальное, внутриглазное, субсетчаточное, окологсклеральное и супрахориоидальное введение. Системное или парентеральное введение может быть осуществлено, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенную, подкожную и пероральную доставку. Примером способа введения будет интравитреальная или субтеноновая инъекция растворов или суспензий, или интравитреальное или субтеноновое размещение биоразлагаемых или небiorазлагаемых устройств, или топическое глазное введение растворов или суспензий, или постериальное окологсклеральное введение составов в форме геля или крема.

Глазные капли могут быть получены растворением активного ингредиента в стерильном водном растворе, таком как физиологический солевой раствор, забуференный раствор и т.д., или комбинацией порошковых композиций для растворения перед использованием. Могут быть выбраны другие носители, известные в уровне техники, включая, но не ограничиваясь ими: сбалансированный солевой раствор, физиологический раствор, водорастворимые полиэфиры, такие как полиэтилен гликоль, поливинил, такой как поливиниловый спирт и повидон, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и гидроксипропил метилцеллюлоза, производные нефти, такие как минеральное масло и белый вазелин, животные жиры, такие как ланолин, полимеры акриловой кислоты, такие как карбоксиполиметил гель, растительные жиры, такие как арахисовое масло, и полисахариды, такие как декстраны, и гликозаминогликаны, такие как натрий гиалуронат. В некоторых вариантах осуществления могут быть добавлены добавки, обычно используемые в глазных каплях. Такие добавки включают изотонические агенты (например, хлорид натрия и т.д.), буферные агенты (например, борную кислоту, моногидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия и т.д.), консерванты (например, бензалконий хлорид, бензетоний хлорид, хлорбутанол и т.д.), загустители (например, сахариды, такие как лактоза, маннит, мальтоза и т.д.; например, гиалуроновая кислота или ее соли, такой как натрий гиалуронат, калий гиалуронат и т.д.; например, мукополисахарид, такой как хондроитин сульфат и т.д.; например, полиакрилат натрия, карбоксиполивиниловый полимер, поперечно-сшитый полиакрилат, поливиниловый спирт, поливинил пирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или другие агенты, известные специалисту). В некоторых случаях коллоидные частицы включают по меньшей мере один катионный агент и по меньшей мере один неионогенный сурфактант, такой как полоксамер, тилоксапол, полисорбат, полиоксиэтиленовое производное касторового масла, сорбитановый сложный эфир или полиоксил стеарат. В некоторых случаях катионным агентом является алкиламин, третичный алкиламин, соединение четвертичного аммония, катионный липид, аминспирт, соль бигуанидина, катионное соединение или их смесь. В некоторых случаях катионный агент представляет собой соль бигуанидина, такую как хлоргексидин, полиаминопропил бигуанидин, фенформин, алкилбигуанидин или их смесь. В некоторых случаях четвертичное аммониевое основание представляет собой бензалконий галогенид, лауралконий галогенид, цетримид, гексадецилтриметиламмоний галогенид, тетрадецилтриметиламмоний галогенид, додецилтриметиламмоний галогенид, цетримоний галогенид, бензетоний галогенид, бегеналконий галогенид, цеталконий галогенид, цетэтилдимоний галогенид, цетилпиридиний галогенид, бензододециний галогенид, хлораллил метенамин галогенид, миристалалконий галогенид, стеаралконий галогенид или смесь двух или более этих соединений. В некоторых случаях катионный агент представляет собой бензалконий хлорид, лауралконий хлорид, бензододециний бромид, бензетоний хлорид, гексадецилтриметиламмоний бромид, тетрадецилтриметиламмоний бромид, додецилтриметиламмоний бромид или смесь двух или более этих соединений. В некоторых случаях масляная фаза представляет собой минеральное масло и легкое минеральное масло, среднецепочечные триглицериды (МСТ), кокосовое масло; гидрированные масла, включающие гидрированное хлопковое масло, гидрированное пальмовое масло, гидрированное касторовое масло или гидрированное соевое масло; гидрированные полиоксиэтиленовые производные касторового масла, включающие полиоксил-40 гидрированное касторовое масло, полиоксил-60 гидрированное касторовое масло, или полиоксил-100 гидрированное касторовое масло.

1F. Составы для введения с контролируемым высвобождением В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для введения с контролируемым высвобождением, содержащим соединение, как раскрыто здесь, и фармацевтический эксципиент, подходящий для введения с контролируемым высвобождением. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям для введения с контролируемым высвобождением, содержащим:

(i) эффективное количество раскрытого здесь соединения; в случае необходимости

(ii) эффективное количество одного или более вторых агентов; и

(iii) один или более фармацевтических эксципиентов, подходящих для введения с контролируемым высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит:

(iv) эффективное количество третьего агента.

Активные агенты, такие как соединения по изобретению, могут быть введены средствами контролируемого высвобождения или устройствами доставки, которые известны специалисту. Примеры включают, но не ограничены ими, описанные в патентах США: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; и 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6 699 500, каждый из которых включен в настоящее описание ссылкой. Такие лекарственные формы могут использоваться для обеспечения замедленного или контролируемого высвобождения одного или более активных агентов с использованием, например, гидропропилметил целлюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации, для обеспечения желаемого профиля высвобождения в варьирующих пропорциях. Подходящие составы контролируемого высвобождения, известные специалисту, включая описанные здесь, могут быть легко выбраны для использования с активными агентами по изобретению. Таким образом, фармацевтические композиции по изобретению охватывают разовые лекарственные формы, подходящие для перорального введения, такие как, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и капли, которые адаптированы для контролируемого высвобождения.

Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель улучшения лекарственной терапии по сравнению с их аналогами неконтролируемого высвобождения. В некоторых вариантах осуществления использование препарата с контролируемым высвобождением в медицинском лечении характеризуется минимумом лекарственной субстанции, используемой для лечения или контроля заболевания, нарушения или состояния за минимальное количество времени. Преимущества составов контролируемого высвобождения включают расширенную активность лекарственного средства, уменьшенную частоту введения и улучшенный комплаенс пациента. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением могут использоваться, чтобы оказать влияние на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного средства в крови, и могут, таким образом, оказывать влияние на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

В некоторых вариантах осуществления составы контролируемого высвобождения разработаны таким образом, чтобы первоначально высвободить количество соединения, как раскрыто здесь, которое быстро оказывает желаемое терапевтическое действие, и постепенно и все время высвободить другие количества соединения, чтобы поддерживать этот уровень терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. Чтобы поддерживать этот постоянный уровень соединения в организме, соединение должно высвободиться из лекарственных форм со скоростью, которая позволяет заменить количество лекарственного средства, метаболизируемого и экскретируемого из организма. Контролируемое высвобождение активного агента может стимулироваться различными условиями, включая, но не ограничиваясь ими, pH, температура, ферменты, вода или другие физиологические условия или соединения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена с использованием внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В одном варианте осуществления может использоваться насос (см., Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В другом варианте осуществления могут использоваться полимерные материалы. В еще одном варианте осуществления система контролируемого высвобождения может быть помещена в организм пациента в адекватном месте, определенном специалистом, например, таким образом требуя только фракции системной дозы (см., например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984)). Другие системы контролируемого высвобождения обсуждаются в обзоре Langer, Science 249:1527-1533 (1990). Один или более активных агентов могут быть диспергированы в твердом внутреннем матрице, например, полиметилметакрилате, полибутилметакрилате, пластифицированном или не пластифицированном поливинилхлориде, пластифицированном нейлоне, пластифицированном полиэтилентерефталате, натуральном каучуке, полиизопрене, полиизобутилене, полибутадиене, полиэтилене, сополимерах этилен-винилацетат, силиконовых каучуках, полидиметилсилоксанах, сополимерах силикона и карбоната, гидрофильных полимерах, таких как гидрогели эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллагене, поперечно сшитом поливинилом спирте и поперечно сшитом частично гидролизованном поливинил ацетате, который окружен внешней полимерной мембраной, например, сополимеры полиэтилена, полипропилена, этилена/пропилена, сополимеры этилен/этил акрилат, сополимеры этилен/винилацетат, силиконовые каучуки, полидиметил силоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиден хлоридом, этиленом и пропиленом, ионосодержащий полимер полиэтилен терефталата, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилен/виниловый спирт, терполимер этилен/винилацетат/виниловый спирт и сополимер этилен/винилоксиэтанол, который нерастворим в жидкостях организма. Один или более активных агентов тогда распространяются через внешнюю полимерную мембрану на стадии контроля уровня высвобождения. Процент активного агента в таких парентеральных композициях сильно зависит от его специфического характера, а также потребностей пациента.

2. Дозировка.

Соединение, описанное здесь, может быть доставлено в форме фармацевтически приемлемых композиций, которые включают терапевтически эффективное количество одного или более соединений, описанных здесь, и/или одного или более дополнительных терапевтических агентов, таких как химиотерапевтическое средство, составленных вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В некоторых случаях соединение, описанное здесь, и дополнительный терапевтический агент вводят в отдельных фармацевтических композициях и могут (например, из-за различных физических и/или химических характеристик) быть введены различными путями (например, одно терапевтическое средство вводят перорально, в то время как другое вводят внутривенно). В других случаях соединение, описанное здесь, и дополнительный терапевтический агент могут быть введены раздельно, но одним и тем же путем (например, оба перорально или оба внутривенно). Во других случаях соединение, описанное здесь, и дополнительный терапевтический агент, могут быть введены в одной и той же фармацевтической композиции.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая, например, активность особого используемого соединения, путь введения, время введения, уровень экскреции или метаболизм особого используемого соединения, уровень и степень абсорбции, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с особым используемым соединением, возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, получающего лечение, и подобные факторы, известные в области медицины.

В целом подходящая суточная доза соединения, описанного здесь, и/или химиотерапевтического средства будет составлять такое количество соединения, которое, в некоторых вариантах осуществления, может быть самой низкой дозой, эффективной для того, чтобы оказать терапевтический эффект. Такая эффективная доза будет обычно зависеть от факторов, описанных здесь. Обычно дозы соединений, описанных здесь, для пациента, когда оно используется для обозначенных эффектов, составляют от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 100 мг в сутки или от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 100 мг в сутки, или от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг в сутки, или от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг в сутки, или от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 500 мг в сутки, или от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 500 мг в сутки, или от приблизительно 0,01 мг до 1000 мг, или от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг в сутки, или от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 500 мг в сутки, или от приблизительно 1 мг до 50 мг в сутки, или от приблизительно 5 мг до 40 мг в сутки. Например, дозировка составляет приблизительно 10-30 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления, для 70-килограммового человека, подходящая доза составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 7 г/сутки, например от приблизительно 0,05 до приблизительно 2,5 г/сутки. Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях, описанных здесь, могут варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным, чтобы получить желаемый терапевтический ответ для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи токсичным для пациента. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более, чем соответствующими, в то время как в других случаях еще большие дозы могут использоваться, не вызывая вредного побочного эффекта, например, при разделении таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение дня.

В некоторых вариантах осуществления соединения могут вводиться ежедневно, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, еженедельно или каждые две недели. Схема введения может включать "лекарственные каникулы", например, лекарственное средство может вводиться в течение двух недель, после чего не вводится в течение одной недели, или вводиться в течение трех недель, после чего не вводится в течение одной недели, или вводиться в течение четырех недель, после чего не вводится в течение одной недели и т.д., или непрерывно, без лекарственных каникул. Соединения могут вводиться перорально, внутривенно, внутривентриально, топически, чрескожно, внутримышечно, подкожно, интраназально, подъязычным путем или любым другим путем.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению вводят в многократных дозах. Введение может осуществлять приблизительно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или больше чем шесть раз в сутки. Введение может осуществлять приблизительно один раз в месяц, приблизительно один раз в две недели, приблизительно один раз в неделю или приблизительно один раз в два дня. В другом варианте осуществления соединения, как раскрыто здесь, и другой агент вводят вместе от приблизительно одного раза в сутки до приблизительно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введения соединения по изобретению и агента продолжают в течение меньше, чем приблизительно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введения продолжают в течение более чем приблизительно 6 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 14 дней, приблизительно 28 дней, приблизительно двух месяцев, приблизительно шести месяцев или приблизительно одного года. В некоторых случаях непрерывное введение осуществляют и поддерживают настолько долго, насколько это требуется.

Введение фармацевтических композиций, раскрытых здесь, может продолжаться настолько долго, насколько это требуется. В некоторых вариантах осуществления агент, как он раскрыт здесь, вводят в

течение более чем приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 14 или приблизительно 28 дней. В некоторых вариантах осуществления агент, как он раскрыт здесь, вводят в течение меньше, чем приблизительно 28, приблизительно 14, приблизительно 7, приблизительно 6, приблизительно 5, приблизительно 4, приблизительно 3, приблизительно 2 или приблизительно 1 дня. В некоторых вариантах осуществления агент, как он раскрыт здесь, вводят хронически на непрерывной основе, например, для лечения хронических эффектов.

Так как соединения, описанные здесь, могут вводиться в комбинации с другими лечениями (такими как дополнительная химиотерапия, облучение или хирургия), дозы каждого агента или терапии могут быть ниже, чем соответствующая доза для монотерапии с использованием этого агента. Доза для монотерапии с использованием этого агента может составлять от, например, приблизительно 0,0001 до приблизительно 200 мг или от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг на килограмм массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза составляет приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 7,5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 75 мг/кг или приблизительно 100 мг/кг в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза составляет приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 7,5 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 50 мг/кг в сутки.

Когда соединение по изобретению, вводят в фармацевтической композиции, которая включает один или более агентов, и этот агент имеет более короткий период полужизни, чем соединение по изобретению, формы разовой дозы агента и соединения по изобретению могут быть приспособлены соответствующим образом.

Терапевтические способы.

Фосфоинозитид 3 киназы (PI3Ks) являются членами консервативного семейства липид киназ, которые регулируют многочисленные функции клетки, включая пролиферацию, дифференцировку, выживание клеток и метаболизм. Несколько классов PI3Ks существуют в клетках млекопитающих, включая, среди прочих, подгруппу Класса IA (например, PI3K- α , β , δ), которые обычно активируются рецепторными тирозин киназами (RTKs); Класс IB (например, PI3K- γ), который активируется связанными с G-белком рецепторами (GPCRs). PI3Ks проявляют свои биологические действия через "PI3K-опосредованный сигнальный путь", который включает несколько компонентов, которые прямо и/или косвенно осуществляют трансдукцию сигнала, инициируемого PI3K, включая генерирование второго мессенджера, фосфотидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) в плазматической мембране, активацию трансдукции сигналов гетеротримерного G-белка и генерирование других вторых мессенджеров, таких как цАМФ, DAG и IP3, которые все приводят к обширному каскаду активации протеинкиназы (рассматривается в Vanhaesebroeck, B. et al. (2001) *Аппи Rev Biochem.* 70:535-602). Например, PI3K- δ активируется клеточными рецепторами через взаимодействие между областями (p85)SH2 регуляторной субъединицы PI3K, или через прямое взаимодействие с RAS. PIP3, продуцируемый PI3K, активирует эффекторные даунстрим пути через взаимодействие с доменом, гомологичным плекстрину (PH), содержащим ферменты (например, PDK-1 и АКТ[PKB]). (Fung-Leung WP. (2011) *Cell Signal.* 23(4) :603-8). В отличие от PI3K- δ , PI3K- γ связан не с регуляторной субъединицей семейства p85, а с регуляторной субъединицей в семействе p101. PI3K- γ связан с GPCRs и ответственен за очень быструю индукцию PIP3. PI3K- γ может быть также активирован RAS.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения или профилактики опосредуемого PI3K нарушения у пациента, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества одного из указанных выше соединений или одной из указанных выше фармацевтических композиций.

Предпочтительно, опосредуемое PI3K нарушение представляет собой нарушение, опосредуемое PI3K- γ .

Предпочтительно, опосредуемое PI3K нарушение представляет собой рак, воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание.

Предпочтительно, опосредуемое PI3K нарушение представляет собой рак.

Предпочтительно, рак представляет собой гематологический рак.

Предпочтительно, гематологический рак представляет собой лейкоз или лимфому.

Предпочтительно, гематологический рак представляет собой хронический лимфолейкоз (CLL), пролимфоцитарный лейкоз (PLL), волосатоклеточный лейкоз (HLL) и макроглобулинемию Вальденстрема (WM); периферические Т-клеточные лимфомы (PTCL), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), лейкоз из больших зернистых лимфоцитов (LGL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), лимфому Ходжкина (HL), неходжкинскую лимфому (NHL), фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), мастоцитоз, множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS)

или миелопролиферативное нарушение (MPD).

Предпочтительно, рак выбран из одного или более следующих видов, представляющих собой: рак мозга, рак кожи, рак головы и шеи, нейроэндокринный рак, рак поджелудочной железы, рак легких, рак молочной железы, рак предстательной железы, тестикулярный рак, рак пищевода, рак печени, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак яичников, рак шейки матки, рак матки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак почки и вирусиндуцированный рак.

Предпочтительно, рак выбран из одного или более следующих видов, представляющих собой: медуллобластому, базальную клеточную карциному, глиому, гепатоцеллюлярный рак, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), меланому, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT), саркому мягких тканей, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеосаркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, лейомиосаркому, переходно-клеточный рак в мочевом пузыре, эпителиальную карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточный рак, злокачественную гепатому, карциноидную опухоль и глиобластому.

Предпочтительно, рак представляет собой солидную опухоль.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой меланому, рак легких, рак головы и шеи, почечно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак прямой кишки, глиобластому, рак надпочечника, мезотелиома, колоректальный рак, рак яичников, рак эндометрия или уротелиальная карцинома.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой рак молочной железы.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой рак головы и шеи, в частности плоскоклеточную карциному.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой рак легкого, в частности немелкоклеточный рак легкого.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой меланому.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой рак прямой кишки.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой глиобластому.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой почечно-клеточную карциному.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой рак надпочечника.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой мезотелиому.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой колоректальный рак.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой рак яичников.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой рак эндометрия.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой уротелиальную карциному.

Предпочтительно, солидная опухоль представляет собой переходно-клеточную карциному мочевого пузыря.

В одном из вариантов рак представляет собой метастатический рак.

В частности, рак, который рецидивирует после или является рефрактерным к предшествующей терапии.

В одном из вариантов РІЗК опосредованное нарушение представляет собой поражение костей.

В частности, нарушение является следствием нарушения функции остеокластов.

В одном из вариантов РІЗК опосредованное нарушение представляет собой респираторное заболевание, выбранное из группы, состоящей из астмы, муковисцидоза, эмфиземы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронического бронхита, бронхоэктаза, острого респираторного дистресс-синдрома, заболевания респираторного тракта, легочного фиброза и легочной гипертензии.

В предпочтительном варианте предложенного способа лечения или профилактики терапевтически эффективное количество соединения составляет от 0,1 мг до 100 мг в сутки, от 1 мг до 50 мг в сутки, от 5 мг до 40 мг в сутки, или от 10 мг до 30 мг в сутки.

Предпочтительно, соединение вводят через сутки.

Предпочтительно, соединение вводят один раз в сутки.

Предпочтительно, соединение вводят два раза в сутки.

Предпочтительно, соединение вводят перорально.

Предпочтительно, соединение вводят путем ингаляции.

В предпочтительном варианте предложенного способа лечения или профилактики способ дополнительно включает введение пациенту одного или более других терапевтических агентов, представляющих собой GS-1101 (Cal-101), AMG319, Norgvir (ритонавир), GM-CSF, гемцитабин, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел, 5-FU, темозоломид, акситиниб или XL-184, или их смесь.

Предпочтительно, другой терапевтический агент представляет собой GS-1101 (Cal-101) или AMG319, или их смесь.

Предпочтительно, другой терапевтический агент представляет собой Norgvir (ритонавир), GM-CSF, гемцитабин, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел, 5-FU или темозоломид.

Предпочтительно, терапевтический агент представляет собой акситиниб или XL-184.

Предпочтительно, способ дополнительно включает введение субъекту радиационной терапии.

Предпочтительно, соединение или композицию вводят после радиационной терапии.

Предпочтительно, соединение или композицию вводят одновременно с радиационной терапией.

Предпочтительно, соединение или композицию вводят отдельно после прекращения радиационной терапии.

Предпочтительно, в котором пациентом является человек.

В рамках изобретения, "PI3K-опосредованное нарушение" относится к заболеванию или состоянию, включающему аберрантный PI3K-опосредованный сигнальный путь. В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения PI3K-опосредуемого нарушения у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой формы, или фармацевтической композиции по изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения PI3K- δ или PI3K- γ опосредуемого нарушения у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой формы или фармацевтической композиции по изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу ингибирования по меньшей мере одной из PI3K- δ и PI3K- γ , включающему контактирование клетки, экспрессирующей PI3K *in vitro* или *in vivo*, с эффективным количеством соединения или композиции по изобретению. PI3Ks были связаны с широким диапазоном состояний, включая иммунитет, рак и тромбоз (рассматривается в Vanhaesebroeck, B. et al. (2010) *Current Topics in Microbiology and Immunology*, DOI 10,1007/82_2010_65). Например, Класс I PI3Ks, особенно PI3K- γ и PI3K- δ изоформы, высоко экспрессируются в лейкоцитах и были связаны с адаптивным и врожденным иммунитетом; таким образом, эти PI3Ks, как считается, являются важными медиаторами при воспалительных заболеваниях и гематологических злокачественных событиях (рассматривается в Harris, SJ et al. (2009) *Curr Opin Investig Drugs* 10 (11) : 1151-62) ; Rommel C et al. (2007) *Nat Rev Immunol* 7 (3) : 191-201; Durand CA et al. (2009) *J Immunol*. 183 (9) :5673-84; Dil N, Marshall AJ. (2009) *Mol Immunol*. 46(10) :1970-8; Al-Alwan MM et al. (2007) *J Immunol*. 178(4):2328-35; Zhang TT, et al. (2008) *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):811-819.e2; Srinivasan L, et al. (2009) *Cell* 139 (3) : 573-86).

PI3K- γ представляет собой Класс 1B PI3K, который ассоциируется с адаптерными белками p101 и p84 (p87PIKAP) и канонически сигнализирует через GPCRs. Может происходить неканоническая активация через рецепторы тирозин киназы и RAS. Активированный PI3K- γ приводит к продукции PIP3, который служит местом присоединения для даунстрим-эффекторных белков, включая АКТ и ВТК, принося эти ферменты к клеточной мембране, где они могут быть активированы. Было сделано предположение, что PI3K- γ выполняет каркасную функцию и может способствовать активации RAS/MEK/ERK пути. Взаимодействие с путем RAS объясняет действия, приписываемые киназе PI3K- γ в клетках или у животных. PI3K- γ важна для функции множества иммунных клеток и проводящих путей. Хемокинные ответы (включая IL-8, fMLP и C5a), приводя к миграции нейтрофилов или моноцитов, зависят от PI3K- γ (HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000); SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000); LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000)). Необходимость PI3K- γ -зависимой миграции нейтрофилов демонстрируется неразвитием артрита на модели артрита с переливанием сыворотки K/BXN у мышей с нокаутом по PI3K- γ (Randis et al., *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38(5), 1215-24). Точно так же у мышей не развивается клеточное воспаление и гиперреактивность дыхательных путей в овальбумин-индуцированной модели астмы (Takeda et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12). Мыши с дефицитом PI3K- γ также имеют дефекты в функции Т-хелперных клеток. Т-клеточная продукция цитокина и пролиферация в ответ на активацию снижаются, и зависимый от Т-хелпера вирусный клиренс оказывается дефектным (Sasaki et al., *Science*, 2000, 287, 1040-46). Модели зависимого от Т-клеток воспалительного заболевания, включая ЕАЕ, также не развиваются у PI3K- γ дефицитных мышей, и как дефект Т-клеточной активации, так и дефекты клеточной миграции могут способствовать эффективности в этой модели (Comerford, *PLOS One*, 2012, 7, e45095). Модель имиквимодного псориаза также использовалась для демонстрации важности PI3K- γ в воспалительном ответе. Используя PI3K- γ дефицитных мышей в этой модели, блокируют аккумуляцию $\gamma\delta$ Т-клеток в коже, а также созревание и миграция дендритных клеток (ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis," *J. Immunol*. 189:4612-4620 (2012)). Роль PI3K- γ в клеточном трафике может также быть продемонстрирована в моделях онкологии, где воспаление опухоли важно для роста и метастазирования раковых образований. В модели Lewis Lung Carcinoma активация, миграция и дифференцировка моноцитов в опухолях оказываются дефектными. Этот дефект приводит к сокращению роста опухоли и увеличению выживания у PI3K- γ дефицитных мышей (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-27) или при лечении ингибиторами, нацеленными на PI3K- γ . При раке поджелудочной железы PI3K- γ может патологически экспрессироваться, и при этом раке в форме солидной опухоли или других, где PI3K- γ играет функциональную роль, ингибирование PI3K- γ может быть полезным. Ингибирование PI3K- γ демонстрирует потенциальную пригодность для лечения гематологических

злокачественных нарушений. В модели T-ALL, использующей направляемый T-клетками нокаут P-Тен, PI3K- δ и PI3K- γ оба важны для адекватного развития заболевания, как показывает генетическая делеция обоих генов (Subramaniam et al. *Cancer Cell* 21, 459-472, 2012). Кроме того, в этой модели TALL, лечение с использованием ингибитора в форме малой молекулы обоих киназ приводит к увеличению выживанию этих мышей. В CLL, сеть хемокинов поддерживает псевдофолликулярную микросреду, которая включает клетки-няньки, клетки стромы и Т-хелперные клетки. Роли PI3K- γ в нормальной трансдукции сигналов хемокинов и биологии Т-клеток предполагают ценность ингибирования этой мишени в CLL (BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012)). Соответственно, ингибитор PI3K- γ ы терапевтически интересны для заболеваний иммунной системы, где клеточный трафик и функция Т-клеток или миелоидных клеток являются важными. В онкологии мишенями могут служить солидные опухоли, которые зависят от воспаления опухоли, или опухоли с высокими уровнями экспрессии PI3K- γ . Для гематологических раковых образований специальная роль для PI3K- γ и PI3K- δ изоформ в TALL и потенциально в CLL дает основание рассматривать этих PI3Ks в качестве мишеней при этих заболеваниях. Не ограничиваясь особой теорией, было показано, что PI3K- γ играет роль, среди прочего, в воспалении, артрите, астме, аллергии, диспергировалином склерозе (MS) и раке (например, Ruckle et al., *Nature Rev., Drug Discovery*, 2006, 5, 903-18; Schmid et al., "Myeloid cells in tumor inflammation," *Vascular Cell*, 2012, doi:10, 1186/2045-824X-4-14). Например, PI3K- γ функционирует во множестве сигнальных путей, участвующих в активации и миграции лейкоцитов. Было показано, что PI3K- γ стимулирует примирование и выживание аутореактивный CD4⁺ Т-клеток во время экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ), модели для MS. Было показано, что когда его вводят от начала ЕАЕ, ингибитор PI3K- γ вызывает ингибирование и излечение клинического заболевания и сокращение демиелинизации и клеточной патологии в центральной нервной системе (Comerford et al., *PLOS One*, 2012, 7, e45095). PI3K- γ также регулирует развитие тимоцитов, активацию Т-клеток, миграцию нейтрофилов и окислительный взрыв (Sasaki et al., *Science*, 2000, 287, 1040-46). Кроме того, показано, что аллергическая гиперреактивность дыхательных путей, воспаление и ремоделирование не развиваются у мышей с PI3K- γ дефицитом (Takeda et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12). Было показано, что PI3K- γ требуется для хемоаттрактант-индуцированной продукции фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата и играет важную роль в хемоаттрактант-индуцированной продукции супероксида и хемотаксисе в нейтрофилах мыши и в продукции независимых от Т-клеток антигенспецифических антител, состоящих из легкая цепь иммуноглобулина А (Li et al., *Science*, 2000, 287, 1046-49). Сообщалось, что PI3K- γ является критической сигнальной молекулой, необходимой для аккумуляции макрофагов при воспалении (Hirsch et al., *Science*, 2000, 287, 1049-53). При раковых образованиях фармакологическая или генетическая блокада p110 γ подавляет воспаление, рост и метастаз имплантированных и спонтанных опухолей, что позволяет предположить, что PI3K- γ может быть важной терапевтической мишенью в онкологии (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-27). Например, показано, что PI3K- γ демонстрирует специфичную к опухоли высокую аккумуляцию в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (PDAC) у человека, показывая роль PI3K- γ при раке поджелудочной железы (Edling et al., *Human Cancer Biology*, 2010, 16(2), 4928-37).

PI3K- δ играет роль в ухудшениях трансдукции сигналов и развития В-клеток, продукции антител, Т-клеточной функции, дифференцировке Th1 и Th2 и дегрануляции тучных клеток и базофилов. Вне связи с особой теорией, PI3K- γ играет роль в Т-клеточной функции, рекрутировании нейтрофилов и макрофагов, активации макрофагов, окислительном взрыве нейтрофилов и миграции дендритных клеток. Ингибирование PI3K- δ и/или PI3K- γ изоформ может приводить к эффективности против воспаления и рака, например, на моделях артрита, астмы, диспергировалином склероза (MS) и опухоли. Например, дефицит в PI3K- δ и/или PI3K- γ может приводить к эффективности на модели артрита K/BxN (Kyburz et al., *Springer Semin. Immunopathology*, 2003, 25, 79-90) или модели артрита с переливанием сыворотки K/BxN (Ran-dis et al., *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38(5), 1215-24), где показано, что узнавание иммунных комплексов зависит и от PI3K- δ и от PI3K- γ , тогда как миграция клеток зависит от PI3K- γ . Дефицит PI3K- δ или PI3K- γ может также приводить к эффективности на модели овальбумин-индуцированной аллергической астмы (OVA) у мышей (Lee et al., *FASEB J.*, 2006, 20, 455-65; Takeda et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12), где показано, что ингибирование либо PI3K- δ , либо PI3K- γ ингибирует овальбумин-индуцированной инфильтрации легкого и улучшает реактивность дыхательных путей. Дефицит PI3K- δ или PI3K- γ может также приводить к эффективности при мышинном экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (модель для MS), где показано, что делеция PI3K- γ может обеспечить лучшую эффективность по сравнению с делецией PI3K- δ (Haylock-Jacob et al., *J. Autoimmunity*, 2011, 36, 278-87; Comerford et al., *PLOS One*, 2012, 7, e45095), включая сокращение индуцированной рецептором Т-клеток активации CD4⁺ Т-клеток, инфильтрации лейкоцитов и реакции Th1/Th17 и миграции дендритных клеток (Comerfold, *PLOS One*, 2012, 7, e45095). Кроме того, ингибирование PI3K- γ может также приводить к снижению воспаления и роста опухоли (например, модель рака легкого Льюиса, Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19(6), 715-27). Делеция PI3K- γ в комбинации с делецией PI3K- δ приводит к увеличенному

выживанию при Т-клеточном остром лимфобластном (Т-ALL) лейкозе (Subramaniam et al., *Cancer Cell*, 2012, 21, 459-72). Ингибиторы PI3K- δ и PI3K- γ , как также было показано, эффективны в PTEN-делетированной линии клеток Т-ALL (MOLT-4). В отсутствие функции супрессора опухоли фосфатазы PTEN, PI3K- δ или PI3K- γ индивидуально может поддерживать развитие лейкоза, тогда как деактивация обеих изоформ подавляет формирование опухоли. Таким образом, ингибиторы PI3K- δ и/или PI3K- γ могут быть полезными в лечении воспаления, такого как артрит, аллергическая астма и MS; и в лечении рака, например, вследствие таких эффектов как сокращения ассоциированного с солидной опухолью воспаления, ангиогенеза и развития опухоли.

Важность PI3K- δ в развитии и функции В-клеток подтверждается исследованиями ингибитора и генетическими моделями. PI3K- δ является важным медиатором трансдукции сигналов В-клеточного рецептора (BCR) и находится выше АКТ, потока кальция, PLC γ , MAP-киназы, P70S6k и активации FOXO3a. PI3K- δ также важен в IL4R, S1P и трансдукции сигналов CXCR5, и, как было показано, модулирует ответы на толл-подобные рецепторы 4 и 9. Ингибиторы PI3K- δ показали важность PI3K- δ в развитии В-клеток (клетки маргинальной зоны и клетки В1), активации В-клеток, хемотаксисе, миграции и хоуминге к лимфоидной ткани, и в контроле переключения класса иммуноглобулина, приводящем к продукции IgE. Clayton E et al. (2002) *J Exp Med*. 196(6):753-63; Bilancio A, et al. (2006) *Blood* 107 (2) :642-50; Okkenhaug K. et al. (2002) *Science* 297 (5583) :1031-4; Al-Alwan MM et al. (2007) *J Immunol*. 178 (4) :2328-35; Zhang TT, et al. (2008) *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):811-819.e2; Srinivasan L, et al. (2009) *Cell* 139 (3) :573-86).

Было продемонстрировано, что в Т-клетках PI3K- δ играет роль в трансдукции сигналов Т-клеточного рецептора и цитокина, и находится выше АКТ, PLC γ и GSK3 β . У мышей с делецией PI3K- δ или активацией kinase-dead, или в исследованиях ингибитора, дефекты Т-клеток, включая пролиферацию, активацию и дифференцировку, приводит к снижению ответу Т-хелперных клеток 2 (TH2), специфичных к Т-клеткам дефектов памяти (сокращение DTH), дефекты в антигензависимом клеточном трафике и дефекты в хемотаксисе/миграции к хемокинам (например, S1P, CCR7, CD62L).

(Gargon F. et al. (2008) *Blood* 111 (3) :1464-71; Okkenhaug K et al. (2006). *J Immunol*. 177 (8):5122-8; Soond DR, et al. (2010) *Blood* 115 (11) :2203-13; Reif K, (2004). *J Immunol*. 2004;173 (4):2236-40; Ji H. et al. (2007) *Blood* 110(8):2940-7; Webb LM, et al. (2005) *J Immunol*. 175 (5) :2783-7; Liu D, et al. (2010) *J Immunol*. 184 (6) :3098-105; Haylock-Jacobs S, et al. (2011) *J Autoimmun*. 2011;36 (3-4) :278-87; Jarmin SJ, et al. (2008) *J Clin Invest*. 118 (3) :1154-64).

Многочисленные публикации подтверждают роли PI3K-5 и PI3K- γ в дифференцировке, поддержании и активации иммунцитов и злокачественных клеток, как описано более подробно здесь.

PI3K- δ и PI3K- γ изоформы избирательно экспрессируются в лейкоцитах, где они играют различные и неперекрывающиеся роли в развитии и функции иммунцитов. См., например, PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies," *Front. Immunol*. 3:256 (2012); BUITENHUIS et al., "The role of the PI3k-PKB signaling module in regulation of hematopoiesis," *Cell Cycle* 8(4):560-566 (2009); HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Oncotarget* 2 (10) :737-738 (2011); HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000); LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000); SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000); CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem*. 55:8559-8581 (2012); MAXWELL et al., "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease," *J. Autoimmun*. 38:381-391 (2012); HAYLOCK-JACOBS et al., "PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation," *J. Autoimmun*. 36:278-287 (2011); SOOND et al., "PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans," *Blood* 115 (11):2203-2213 (2010); ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis," *J. Immunol*. 189:4612-4620 (2012); CAMPS et al., "Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis," *Nat. Med*. 11(9):936-943 (2005). Как ключевые ферменты в трансдукции сигналов лейкоцитов, PI3K- δ и PI3K- γ облегчают нормальное функционирование В-клеток, Т-клеток и миелоидных клеток, включая дифференцировку, активацию и миграцию. См., например, HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Oncotarget* 2 (10) :737-738 (2011); CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem*. 55:8559-8581 (2012). Активность PI3K- δ или PI3K- γ важна для доклинических моделей аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний. См., например, HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000); LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal

Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000); SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000); CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem.* 55:8559-8581 (2012); MAXWELL et al., "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease," *J. Autoimmun.* 38:381-391 (2012); HAYLOCK-JACOBS et al., "PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation," *J. Autoimmun.* 36:278-287 (2011); SOOND et al., "PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans," *Blood* 115(11):2203-2213 (2010); ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis," *J. Immunol.* 189:4612-4620 (2012); CAMPS et al., "Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis," *Nat. Med.* 11 (9) :936-943 (2005). Учитывая ключевую роль PI3K- δ и PI3K- γ в иммунной функции, ингибиторы PI3K- δ и/или γ имеют терапевтический потенциал в иммунно-связанных воспалительных или неопластических заболеваниях.

PI3K- δ и PI3K- γ занимают центральное место в росте и выживании В- и Т-клеточных злокачественных процессов, и ингибирование этих изоформ может эффективно ограничить эти заболевания. См., например, SUBRAMANIAM et al., "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL," *Cancer Cell* 21:459-472 (2012); LANNUTTI et al., "CAL-101 a p110 δ selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability," *Blood* 117 (2):591-594 (2011). PI3K- δ и PI3K- γ поддерживают рост и выживание некоторых В-клеточных злокачественных образований, опосредуя внутриклеточную трансдукцию сигналов BCR и взаимодействие между опухолевыми клетками и их микросредой. См., например, PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies," *Front. Immunol.* 3:256 (2012); HOELLENRIEGEL et al., "The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia," *Blood* 118 (13) :3603-3612 (2011); BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012). Увеличенная трансдукция сигналов BCR представляет собой центральный патологический механизм В-клеточных злокачественных образований, и активация PI3K является прямым следствием активации пути BCR. См., например, BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012); HERISHANU et al., "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- κ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia," *Blood* 117 (2):563-574 (2011); DAVIS et al., "Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma," *Nature* 463:88-92 (2010); PIGHI et al., "Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling," *Cell Oncol. (Dordr)* 34 (2) :141-153 (2011); RIZZATTI et al., "Gene expression profiling of mantle cell lymphoma cells reveals aberrant expression of genes from the PI3K-AKT, WNT and TGF β signaling pathways," *Brit. J. Haematol.* 130:516-526 (2005); MARTINEZ et al., "The Molecular Signature of Mantle Cell Lymphoma Reveals Multiple Signals Favoring Cell Survival," *Cancer Res.* 63:8226-8232 (2003). Взаимодействия между злокачественными В-клетками и поддерживающими клетками (например, клетки стромы, клетки-няньки) в микросреде опухоли важны для выживания, пролиферации, хоуминга и задержания в ткани опухолевых клеток. См., например, BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012); HERISHANU et al., "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- κ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia," *Blood* 117 (2):563-574 (2011); KURTOVA et al., "Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance," *Blood* 114(20): 4441-4450 (2009); BURGER et al., "High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurselike cell cocultures and after BCR stimulation," *Blood* 113(13) 3050-3058 (2009); QUIROGA et al., "B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with a novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R406," *Blood* 114(5):1029-1037 (2009). Ингибирование PI3K- δ , γ ингибитором в некоторых злокачественных В-клетках может блокировать BCR-опосредованную внутриклеточную трансдукцию сигналов выживания, а также ключевые взаимодействия с их микросредой, которые важны для их роста.

PI3K- δ и PI3K- γ также играют прямую роль в выживании и пролиферации некоторых Т-клеточных злокачественных образований. См., например, SUBRAMANIAM et al., "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL," *Cancer Cell* 21:459-472 (2012). Аберрантная активность PI3K- δ и PI3K- γ обеспечивает сигналы, необходимые для развития и роста некоторых Т-клеточных злокачественных образований. В то время как BTK экспрессируется в В-клетках, он не экспрессируется в Т-клетках, и поэтому BTK не является жизнеспособной мишенью лечения Т-клеточных злокачественных образований. См., например, NISITANI et al., "Posttranscriptional regulation of Bruton's tyrosine kinase expression in antigen receptor-stimulated splenic B cells," *PNAS* 97 (6) :2737-2742 (2000); DE WEERS et al., "The Bruton's tyrosine kinase gene is expressed throughout B cell differentiation, from early precursor B cell stages preceding immunoglobulin

gene rearrangement up to mature B cell stages," *Eur. J. Immunol.* 23:3109-3114 (1993); SMITH et al., "Expression of Bruton's Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase Gene, BTK, Is Selectively Down-Regulated in T Lymphocytes and Plasma Cells," *J. Immunol.* 152:557-565 (1994). Ингибиторы PI3K- δ и/или γ могут иметь уникальный терапевтический потенциал в Т-клеточных злокачественных образованиях.

В нейтрофилах, PI3K- δ , наряду с PI3K- γ , способствуют ответам на иммунные комплексы, трансдукции сигналов Fc γ RII, включая миграцию и респираторный взрыв нейтрофилов. Человеческие нейтрофилы переносят быструю индукцию PIP3 в ответ на рецептор пептида формула (FMLP) или компонент комплемента C5a (C5a) PI3K- γ зависимым образом, с последующим более длинным периодом продукции PIP3, который является PI3K- δ -зависимым и важен для респираторного взрыва. Ответу на иммунные комплексы способствуют PI3K- δ , PI3K- γ и PI3K- β , и он является важным медиатором повреждения ткани в моделях аутоиммунного заболевания (Randis TM et al. (2008) *Eur J Immunol.* 38 (5) :1215-24; Pinho V, (2007) *J Immunol.* 179 (11) :7891-8; Sadhu C. et al. (2003) *J Immunol.* 170 (5) :2647-54; Condliffe AM et al. (2005) *Blood* 106(4) : 1432-40). Сообщалось, что в определенных аутоиммунных заболеваниях может участвовать предпочтительная активация PI3K- β (Kulkarni et al., *Immunology* (2011) 4(168) ra23: 1-11). Также сообщалось, что мышцы с дефицитом PI3K- β были высоко защищены в Fc γ R-зависимой модели индуцированного аутоантителами образования кожных волдырей и частично защищены в Fc γ R-зависимой модели воспалительного артрита, тогда как комбинированный дефицит PI3K- β и PI3K- δ приводит к почти полной защите при воспалительном артрите (id).

В макрофагах, собранных от пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), глюкокортикоидная реактивность может быть восстановлена обработкой клеток ингибиторами PI3K- δ . Макрофаги также используют PI3K- δ и PI3K- γ для ответов на иммунные комплексы через феномен Артюса (трансдукция сигналов Fc γ R и C5a) (Randis TM, et al. (2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24; Marwick JA et al. (2009) *Am J Respir Crit Care Med.* 179 (7) :542-8; Konrad S, et al. (2008) *J Biol Chem.* 283 (48):33296-303).

В тучных клетках зависимость от фактора стволовых клеток (SCF) и IL3 пролиферация, дифференцировка и функция является PI3K- δ зависимой, как хемотаксис. Поперечная сшивка аллерген/IgE, осуществляемая Fc γ R1, приводящая к высвобождению цитокина и дегрануляции тучных клеток, сильно ингибируется обработкой ингибиторами PI3K- δ , что позволяет предположить роль PI3K- δ в аллергическом заболевании (Ali K et al. (2004) *Nature* 431 (7011) :1007-11; Lee KS, et al. (2006) *FASEB J.* 20 (3) :455-65; Kim MS, et al. (2008) *Trends Immunol.* 29 (10) :493-501).

Клетки-естественные киллеры (NK) зависят как от PI3K- δ , так и от PI3K- γ для эффективной миграции к хемокинам, включая CXCL10, CCL3, S1P и CXCL12, или в ответ на ЛПС в брюшине (Guo H, et al. (2008) *J Exp Med.* 205(10):2419-35; Tassi I, et al. (2007) *Immunity* 27 (2) :214-27; Saudemont A, (2009) *Proc Natl Acad Sci USA.* 106 (14) :5795-800; Kim N, et al. (2007) *Blood* 110 (9):3202-8).

Роли PI3K- δ и PI3K- γ в дифференцировке, поддержании и активации иммуноцитов подтверждают роль этих ферментов при воспалительных заболеваниях в диапазоне от аутоиммунных заболеваний (например, ревматоидный артрит, диспергировалинный склероз) до аллергических воспалительных заболеваний, таких как астма, и воспалительного респираторного заболевания, такого как хроническая обструктивная болезнь легких. Многочисленные свидетельства доступны на моделях подопытных животных или могут быть оценены с использованием известных в данной области техники моделей животных. В варианте осуществления, здесь описан способ лечения воспалительных заболеваний в диапазоне от аутоиммунных болезней (например, ревматоидный артрит, диспергировалинный склероз) до аллергических воспалительных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких, с использованием соединения, описанного здесь.

Например, было показано, что ингибиторы PI3K- δ и/или- γ обладают противовоспалительной активностью в нескольких аутоиммунных моделях животных для ревматоидного артрита (Williams, O. et al. (2010) *Chem Biol,* 17 (2) : 123-34; WO 2009/088986; WO2009/088880; WO 2 011/008302; каждый из источников включен в настоящее описание ссылкой). PI3K- δ экспрессируется в РА синовиальной ткани (особенно в синовиальном покрове, который содержит подобные фибробластам синовиоциты (FLS), и было показано, что селективные PI3K- δ ингибиторы были эффективными при ингибировании роста и выживания синовиоцитов (Bartok et al. (2010) *Arthritis Rheum* 62 Suppl 10:362). Было показано, что некоторые ингибиторы PI3K- δ и - γ облегчали подагрические симптомы (например, отек суставов, сокращение индуцированных сывороткой уровней коллагена, сокращение патологии и/или воспаления суставов) в известных в данной области техники моделях для РА, таких как индуцированный коллагеном артрит и индуцированный адьювантом артрит (WO 2009/088986; WO 2009/088880; WO 2011/008302; каждый из источников включен в настоящее описание ссылкой).

Роль PI3K- δ была также показана на моделях зависимого от Т-клеток ответа, включая модель DTH. На мышинной экспериментальной аутоиммунной энцефаломиелитной (ЕАЕ) модели диспергировалинного склероза двойные мутантные мыши PI3K- γ/δ - оказываются резистентными. Ингибиторы PI3K- δ , как также было показано, блокируют индукцию заболевания ЕАЕ и развитие клеток TH-17 как *in vitro*, так и

in vivo (Haylock-Jacobs, S. et al. (2011) *J. Autoimmunity* 36(3-4) :278-87).

Системная красная волчанка (SLE) представляет собой комплексное заболевание, которое на различных стадиях требует поликлональной экспансии Т и дифференцировки-клеток, В-клеток в плазматические клетки, и врожденного иммунного ответа на молекулы ассоциированных с эндогенным повреждением молекулярных структур (DAMPs) и воспалительных ответов на иммунные комплексы через систему комплемента, а также рецепторы Fc. Роль PI3K-δ и PI3K-γ вместе в этих путях и типах клеток предполагает, что блокада ингибитором была бы эффективной при этих заболеваниях. Роль PI3K при волчанке также предсказана на двух генетических моделях волчанки. Делеция фосфатазы и гомолога тензина (PTEN) приводит к подобному волчанке фенотипу, как и трансгенная активация Класса 1A PI3Ks, которая включает PI3K-δ. Делеция PI3K-γ в трансгенным образом активированной модели волчанки класса 1A является защитной, и обработка селективным ингибитором PI3K-γ в мышинной модели волчанки MLR/lpr облегчает симптомы (Barber, DF et al. (2006) *J. Immunol.* 176(1): 589-93).

При аллергическом заболевании PI3K-δ, как было показано в генетических моделях и с помощью обработки ингибиторов, был важен для активации тучных клеток в тесте пассивной кожной анафилактики (Ali K et al. (2008) *J Immunol.* 180 (4): 2538-44; Ali K, (2004) *Nature* 431(7011):1007-11). В пульмонарном измерении ответа на иммунные комплексы (феномен Артюса) PI3K-δ нокаут является резистентным, показывая дефект в активации макрофага и продукции C5a. Исследования с помощью нокаута и исследования с ингибиторами как для PI3K-δ, так и для PI3K-γ подтверждают роль обоих этих ферментов в модели овальбумин-индуцированного аллергического воспаления дыхательных путей и гиперреактивности (Lee KS et al. (2006) *FASEB J.* 20(3) :455-65). Сокращения инфильтрации эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов, а также цитокинов TH2 (IL4, IL5 и IL13) были замечены и с PI3K-δ селективными, и с двойными ингибиторами PI3K-δ и PI3K-γ в овальбумин-индуцированной модели астмы (Lee KS et al. (2006) *J Allergy Clin Immunol* 118 (2):403-9). Ингибирование PI3K-δ и PI3K-γ может использоваться в лечении COPD. В модели COPD на обработанной дымом мыши PI3K-δ нокаут не развивает индуцированную дымом глюкокортикоидную резистентность, в то время как у мышей дикого типа и с PI3K-γ нокаутом она развивается. Вводимый ингаляцией состав двойного ингибитора PI3K-δ и PI3K-γ блокирует воспаление в моделях LPS или COPD, индуцированной дымом, как может быть измерено нейтрофилией и глюкокортикоидной резистентностью (Doukas J, et al. (2009) *J Pharmacol Exp Ther.* 328(3):758-65).

PI3Ks Класса I, особенно PI3K-δ и PI3K-γ изоформы, также связаны с раковыми заболеваниями (рассмотрено, например, в Vogt, PK et al. (2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:79-104; Fresno Vara, JA et al. (2004) *Cancer Treat Rev.* 30 (2):193-204; Zhao, L and Vogt, PK. (2008) *Oncogene* 27 (41):5486-96). Было показано, что ингибиторы PI3K, например, PI3K-δ и/или PI3K-γ, обладают противораковой активностью (например, Courtney, KD et al. (2010) *J Clin Oncol.* 28 (6) :1075-1083); Markman, B et al. (2010) *Ann Oncol.* 21(4):683-91; Kong, D and Yamori, T (2009) *Curr Med Chem.* 16 (22) :2839-54; Jimeno, A et al. (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (suppl; abstr 3542); Flinn, IW et al. (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (suppl; abstr 3543); Shapiro, G et al. (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (suppl; abstr 3500); Wagner, AJ et al. (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (suppl; abstr 3501); Vogt, PK et al. (2006) *Virology* 344(1):131-8; Ward, S et al. (2003) *Chem Biol.* 10(3) :207-13; WO 2011/041399; US 2010/0029693; US 2010/0305096; US 2010/0305084; каждый из источников включен в настоящее описание ссылкой).

Комбинированная терапия.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам комбинированной терапии, в которой агент, известный как модулирующий другие проводящие пути, или другие компоненты того же самого пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов, используется в комбинации с соединением по изобретению или его фармацевтически приемлемой формой (например, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно меченные производные). В частности, такая терапия включает, но не ограничена ими, комбинацию соединения по изобретению с химиотерапевтическими агентами, терапевтическими антителами и лучевой терапией, чтобы обеспечить синергический или аддитивный терапевтический эффект.

Под "в комбинации с" не подразумевается, что другая терапия и модулятор PI3K должны быть введены в одно и то же время и/или составлены для совместной доставки, хотя эти способы доставки находятся в рамках этого раскрытия. Соединение по изобретению может быть введено одновременно с, до (например, за 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или за 16 недель до этого), или после (например, через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после этого) одного или более других методов лечения (например, одного или более других дополнительных агентов). В целом каждый терапевтический агент вводят в дозе и/или по графику времени, определенному для этого особого агента. Другой терапевтический агент может быть введен с соединением по изобретению в единственной композиции или отдельно в разных композициях. Тройная терапия здесь также рассматривается.

В целом ожидается, что дополнительные терапевтические агенты, используемые в комбинации, могут быть использованы на уровнях, которые не превышают уровни, на которых они используются инди-

видуально. В некоторых вариантах осуществления уровни, используемые в комбинации, будут ниже, чем используемые индивидуально.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой первую линию лечения рака или гематологического злокачественного образования, т.е. оно используется у пациента, которому ранее не вводили другое лекарственное средство или терапию, предназначенные для лечения рака или гематологического злокачественного образования, или одного или более их симптомов.

В других вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой вторую линию лечения рака или гематологического злокачественного образования, т.е. оно используется у пациента, которому ранее вводили другое лекарственное средство или терапию, предназначенные для лечения рака или гематологического злокачественного образования, или одного или более их симптомов.

В других вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой третью или четвертую линии лечения рака или гематологического злокачественного образования, т.е. оно используется у пациента, которому ранее вводили два или три других лекарственных средств или терапий, предназначенных для лечения рака или гематологического злокачественного образования, или одного или более их симптомов.

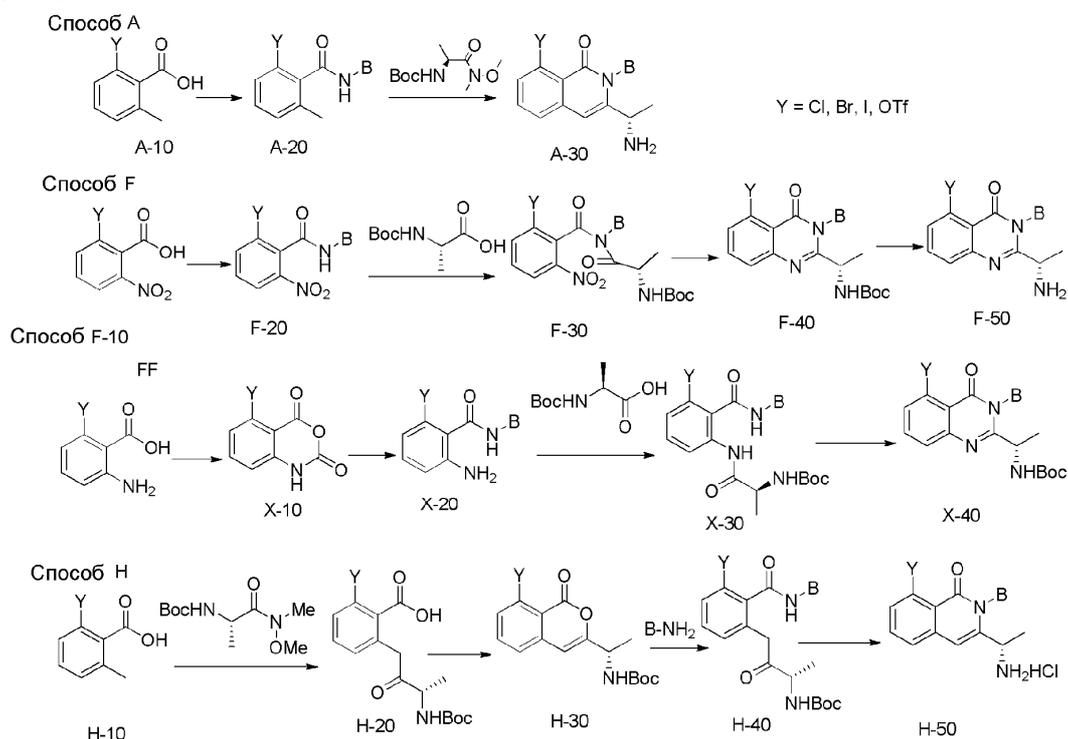
В вариантах осуществления, где вводят два агента, агенты могут вводиться в любом порядке. Например, эти два агента могут быть введены параллельно (т.е. по существу в то же время, или в пределах того же самого лечения) или последовательно (т.е. один немедленно после другого, или альтернативно, с промежутком между их введением). В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению вводят последовательно (т.е. после первого терапевтического средства).

Не будучи ограниченным особой теорией, нацеливаемая комбинированная терапия, описанная здесь, имеет сниженные побочные эффекты и/или увеличенную эффективность.

Синтез соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть получены согласно способам, известным в данной области техники. Например, соединения по изобретению могут быть синтезированы согласно схемам, приведенным ниже. Схема 1 показывает синтез амина A-30, F-50, X-40 и H50. Схема 2 показывает синтез амида D-20 и формулы I.

Схема 1.



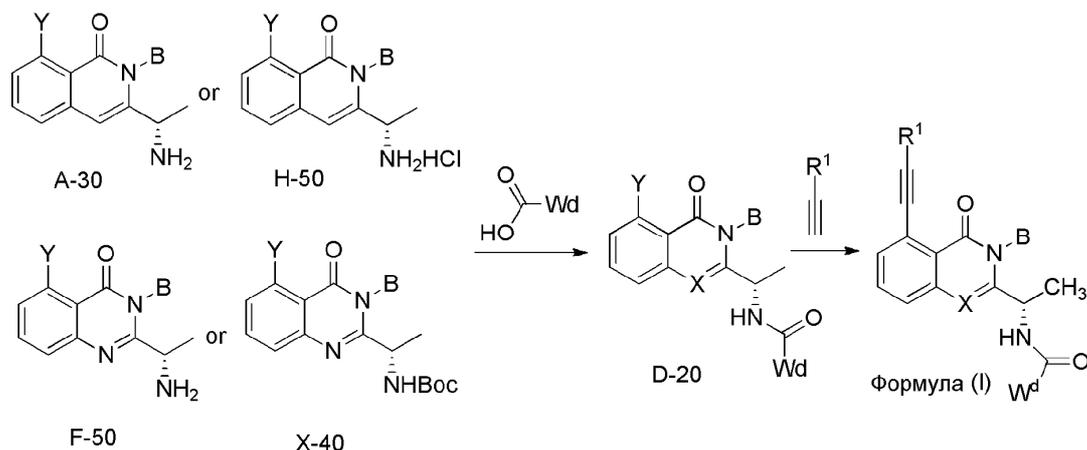
В частности, в схеме 1 в способе А, соединение изохинолинонамин А-30 получают в две стадии. Например, на первой стадии соединение А-10 превращают в соединение А-20. Соединение А-20 подвергают сочетанию с трет-бутил(1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбаматом, получая соединение А-30. В некоторых вариантах осуществления, соединение изохинолинон может быть получено согласно способу Н. Например, соединение Н-10 подвергают сочетанию с трет-бутил(1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбаматом, получая соединение Н-20, которое затем превращают в Н-30. Соединение Н-30 реагирует с В-NH₂, образуя соединение Н-40, которое затем обрабатывают, например, кислотой, получая Н-50.

В способе F, получают хиназолинон F-50. Например, соединение F-10 превращают в соединение F-

20, которое подвергают сочетанию с 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислотой, получая F-30. Соединение F-30 затем превращают в F-40. Соединение F-40 подвергают удалению защитной группы, получая соединение F-50. Альтернативно, хиразолинон X-40 может быть получен, исходя из 2-амино-6-хлорбензойной кислоты с получением соединения X-10, которое может быть превращено в соединение X-20. Соединение X-20 может быть подвергнуто сочетанию с 2-(трет-Бутоксикарбонил)амино)пропановой кислотой с получением соединения X-30, которое может быть преобразовано в желаемое соединение X-40.

В схеме 2 amino соединение A30, F50, X-40 или H50 обрабатывают Wd-C(O)OH, получая амид D20, который обрабатывают алкином, получая соединение Формулы (I).

Схема 2.



Примеры

Химические примеры.

Химические соединения, описанные здесь, могут быть синтезированы согласно одному или более иллюстративным схемам, приведенным здесь, и/или методам, известным в данной области техники.

Если не указано иное, реакции, описанные здесь, имеют место при атмосферном давлении, обычно в пределах диапазона температурот 10°C до 200°C. Далее, если не указано иное, времена и условия реакции указаны приблизительно, например, имеют место при приблизительно атмосферном давлении в пределах диапазона температур от приблизительно 10°C до приблизительно 110°C в течение некоторого периода времени, то есть, например, от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч; реакции, оставляемые для протекания в течение ночи в некоторых вариантах осуществления, могут протекать в среднем в течение периода приблизительно 16 ч.

Термины "растворитель", "органический растворитель" и "инертный растворитель", каждый, подразумевает растворитель, инертный в условиях описываемой в связи с ним реакции, включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("THF"), диметилформамид ("DMF"), хлороформ, метилен хлорид (или дихлорметан), простой диэтиловый эфир, метанол, N-метилпирролидон ("NMP"), пиридин и т.п. Если не указано иное, растворители, используемые в реакциях, описанных здесь, являются инертными органическими растворителями. Если не указано иное, на каждый грамм ключевого компонента реакции, один см³ (или мл) растворителя составляет эквивалентный объем.

Выделение и очистка химических соединений и промежуточных соединений, описанных здесь, могут быть произведены при желании любой подходящей процедурой разделения или очистки, такой как, например, фильтрация, экстракция, кристаллизация, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография или толстослойная хроматография, или комбинацией этих процедур. Специфические иллюстрации подходящих процедур разделения и выделения даны в отношении примеров, приведенных ниже. Однако другие эквивалентные процедуры разделения или выделения могут также использоваться.

Когда желательно, (R) и (S) изомеры соединений из неограничивающих примеров, если они существуют, могут быть разделены способами, известными специалисту, например, формированием диастереомерных солей или комплексов, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией; формированием диастереомерных производных, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией, газо-жидкостной или жидкостной хроматографией; селективной реакцией одного энантиомера с энантиомерспецифическим реактивом, например ферментативным окислением или восстановлением с последующим разделением модифицированных и немодифицированных энантиомеров; или газо-жидкостной или жидкостной хроматографией в хиральной среде, например на хиральной подложке, такой как силикагель, со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Альтернативно, специфический энантиомер может быть синтезирован асимметрическим синтезом с использованием оптически активных реактивов, субстратов, катализаторов или растворителей, или превращением одного энантиомера в другой асимметрическим преобразованием. Далее, атропизомеры (т.е. стереоизомеры затрудненного вращения вокруг одинарных связей) соединений по изобретению могут быть разделены или

выделены способами, известными специалисту. Например, некоторые заместители В с орто-или мета-замещенным фенилом могут образовывать атропизомеры, где они могут быть разделены и выделены.

Соединения, описанные здесь, могут в случае необходимости контактировать с фармацевтически приемлемой кислотой, образуя соответствующие соли присоединения с кислотой. Кроме того, соединения, описанные здесь, могут в случае необходимости контактировать с фармацевтически приемлемым основанием, образуя соответствующие соли присоединения с основанием.

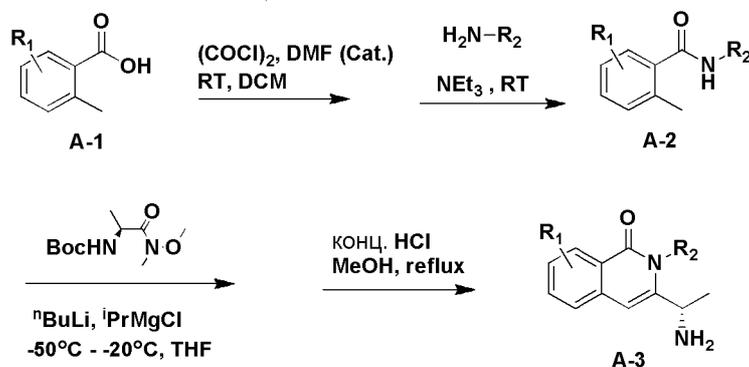
В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут обычно синтезироваться подходящей комбинацией в целом известных синтетических способов. Способы, которые могут быть использованы в синтезе этих химических соединений, легко очевидны и доступны специалисту в соответствующей области техники на основании настоящего раскрытия. Многие исходные соединения, которые могут быть в случае необходимости замещены, и другие реагенты коммерчески доступны, например, от Aldrich Chemical Company (Милуоки, Висконсин) или могут быть легко получены специалистом с использованием обычно используемой методологии синтеза.

Обсуждение ниже предлагается для иллюстрации некоторых из разнообразных способов, доступных для использования в получении соединений, и не предназначено для ограничения объема реакций или последовательностей реакций, которые могут использоваться в получении раскрытых здесь соединений.

Общие способы синтеза.

Соединения, обычно описываемые здесь, будет проще понять в отношении следующих примеров, которые включены просто в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления и не предназначены для ограничения этих аспектов и вариантов осуществления.

(1) Общий способ синтеза аминных циклов:



Способ А.

Общие условия получения (S)-3-(1-аминоэтил)-изохинолин-1(2H)-онов.

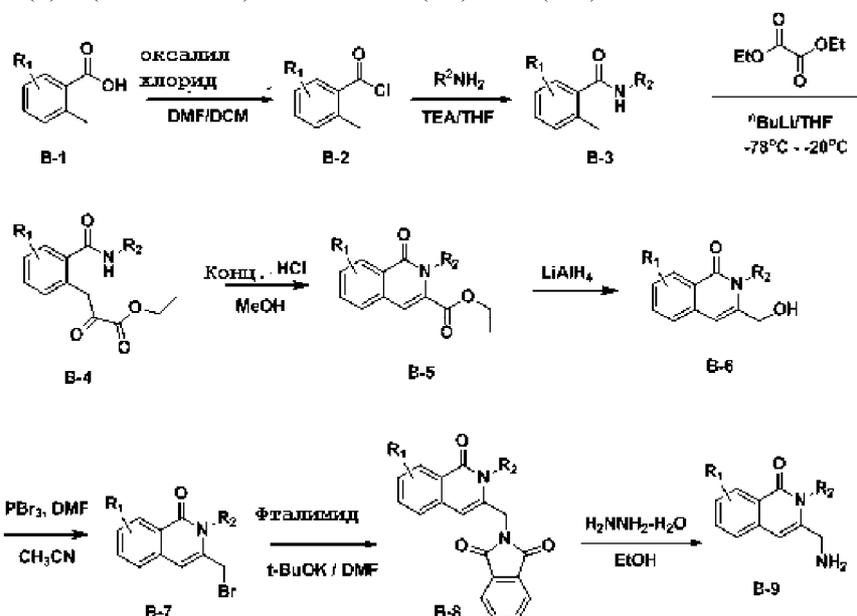
К перемешиваемой смеси данной о-метилбензойной кислоты (A-1) (1 экв., например, 1,5 моль) и DMF (каталитическое количество, например, 2 мл) в DCM (1,2 М, например, 12,75 мл) при комнатной температуре добавляли оксалил хлорид (1,1 экв., например, 1,65 моль) за 5 мин, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (150 мл), и конечный раствор (раствор А) использовали непосредственно на следующей стадии.

К перемешиваемой смеси анилина (1,05 экв., например, 1,58 моль) и триэтиламина (2,1 экв., например, 3,15 моль) в DCM (1,2 М, например, 1350 мл), вышеупомянутый раствор А (например, 150 мл) добавляли по каплям, поддерживая температуру реакции в диапазоне от 25°C до 40°C в ванне воды со льдом. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем добавляли воду (например, 1000 мл). Органические слои разделяли и промывали водой (2 х, например, 1000 мл), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Продукт суспендировали в н-гептанах (например, 1000 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Осадок собирали фильтрацией, ополаскивали гептанами (например, 500 мл) и далее высушивали в вакууме, получая амид (A-2).

К перемешиваемой смеси амида (A-2) (1 экв., например, 173 ммоль) в безводном THF (например, 250 мл) при -30°C в атмосфере аргона раствор н-бутиллития в гексанах (2,5 экв., 2,5 М, например, 432 ммоль) добавляли по каплям за 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру от -30°C до -10°C. Полученную смесь затем перемешивали при -30°C в течение 30 мин.

К перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-1-(метокси(метил)амино)-1-оксoproпан-2-илкарбамата (1,5 экв., например, 260 ммоль) в безводном THF (например, 250 мл) при -30°C в атмосфере аргона раствор изопропилмагний хлорида в THF (1,65 экв., 1 М, например, 286 ммоль) добавляли по каплям за 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру от -30°C до -10°C. Полученную смесь перемешивали в -30°C в течение 30 мин. Этот раствор тогда медленно добавляется к вышеупомянутой реакционной смеси, поддерживая внутреннюю температуру между -30°C и -10°C. Полученную смесь перемешивали при

-15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (например, 50 мл) и затем подкисляли конц. HCl при температуре от -10°C до 0°C, чтобы довести pH до 1-3. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (например, 480 мл) и затем конц. HCl (например, 240 мл) добавляли быстро при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, чтобы уменьшить объем до приблизительно 450 мл. Остаток экстрагировали 2:1 смесь гептана и этил ацетата (например, 2×500 мл). Водный слой подщелачивали концентрированным гидроксидом аммония, чтобы довести значение pH до 9-10, поддерживая внутреннюю температуру от -10°C до 0°C. Смесь затем экстрагировали DCM (например, 3×300 мл), промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в MeOH (например, 1200 мл) при комнатной температуре. К этому раствору D-(-)-винную кислоту (0,8 экв., например, 21 г, 140 ммоль) добавляли в одной части при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин осаждалось твердое вещество белого цвета и смесь суспендировали при комнатной температуре в течение 10 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и ополаскивали MeOH (например, 3×50 мл). Собранное твердое вещество суспендировали в воде (например, 500 мл) и затем нейтрализовали концентрированным раствором гидроксида аммония при комнатной температуре, чтобы довести pH до 9-10. Смесь экстрагировали DCM (например, 3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая (S)-3-(1-аминоэтил)-изохинолин-1(2H)-онов (A-3).



Способ В.

Общие условия получения 3-(аминометил)-изохинолин-1(2H)-онов.

Смесь бензойной кислоты (B-1) (1 экв., например, 400 ммоль), оксалил хлорида (2 экв., например, 101 г, 800 ммоль) и DMF (каталитическое количество, например, 0,2 мл) в DCM (1M, например, 400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая хлорангидрид кислоты (B-2). Полученный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Смесь амина R₂NH₂ (1,05 экв., например, 420 ммоль) и триэтиламина (1,7, например, 700 ммоль) в DCM (1,4 M, например, 300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси хлорангидрид кислоты (B-2) (1 экв., например, 400 ммоль) добавляли по каплям, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь лили в воду (например, 300 мл) и экстрагировали DCM (например, 3×200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая продукт. Продукт суспендировали в простом изопропиловом эфире (например, 300 мл), перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 30 мин и затем охлаждали до 0-5°C. Осадок собирали фильтрацией и далее высушивали в вакууме, получая амидный продукт (B-3).

К перемешиваемому раствору амида (B-3) (1,0 экв., например, 0,1 моль) в безводном THF (0,4 M, например, 225 мл) при -78°C в атмосфере аргона раствор н-бутиллития в гексанах (2,5 M, 3 экв., например, 120 мл, 0,3 моль) добавляли по каплям за 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру от -78°C до -50°C. Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч, и затем диэтил оксалат (1,2 экв., например, 17,5 г, 0,12 моль) быстро добавляли (с увеличением температуры до -20°C после добавления). Смесь

перемешивали при -50°C в течение 10 мин и затем гасили водой (например, 100 мл). Неорганическую соль удаляли фильтрацией, и фильтрат промывали этилацетатом (например, 2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (например, 100 мл), высушивали над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая продукт в форме полутвердого вещества. Продукт суспендировали в простом изопропиловом эфире (например, 100 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией и далее высушивали в вакууме, получая продукт (В-4). Полученный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

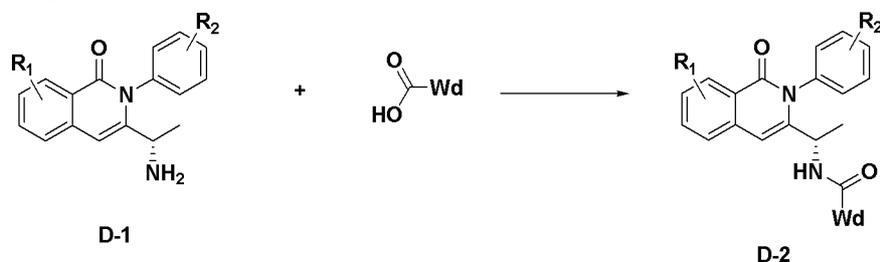
Соединение (В-4) (1 экв., например, 88 ммоль) растворяли в 0,9 М смеси HCl/MeOH (100 мл, например, 10М), и полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в этилацетате (100 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией, ополаскивали этилацетатом (3×50 мл) и далее высушивали в вакууме, получая продукт (В-5).

К перемешиваемой суспензии литий алюминий гидрида (3 экв., например, 15,6 г, 410 ммоль) в безводном THF (0,3 М, например, 500 мл) при -78°C в атмосфере азота, (В-5) (1 экв., например, 137 ммоль) медленно добавляли за 10 мин. Полученной смеси давали нагреться до -30°C и перемешивали в течение 30 мин. Смесь затем охлаждали до -78°C и аккуратно гасили водой (например, 100 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры, фильтровали через силикагель (например, 20 г), и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь продукта вливали в H_2O (например, 200 мл) и экстрагировали этилацетатом (например, 3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (например, 100 мл), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Продукт суспендировали в этилацетате (например, 30 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией и далее высушивали в вакууме, получая продукт (В-6).

Трибромид фосфора (1,2 экв., например, 3,42 г, 12,6 ммоль) и DMF (2,0 экв., например, 1,6 г, 21,0 ммоль) растворяли в CH_3CN (0,13 М, например, 100 мл), и полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 10 мин. К этой смеси частями добавляли спирт (В-6) (1,0 экв., 10,5 ммоль). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 при $0-5^{\circ}\text{C}$ и затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (например, 3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке на силикагеле (2 0% этилацет-петролейный эфир), получая бромидный продукт (В-7).

К перемешиваемой смеси фталимида (1,1 экв., например, 6,93 ммоль) в DMF (например, 20 мл) при комнатной температуре, калий-трет-бутоксид (1,5 экв., например, 1,1 г, 9,45 ммоль) добавляли частями за 10 мин и затем добавляли бромид (В-7) (1,0 экв., например, 6,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем вливали в воду со льдом (например, 30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (например, 3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке на силикагеле (например, 16% этилацет-петролейный эфир), получая продукт дион (В-8).

Дион (В-8) (1,0 экв., например, 1,5 ммоль) и гидразин гидрат (например, 8,0 экв., 600 мг, 12 ммоль) растворяли в EtOH (например, 20 мл), и полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок после фильтрации промывали EtOH (например, 10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке на силикагеле (например, 2,5% MeOH-DCM), получая амин (В-9). (1) Общие способы синтеза амидов:



Способ D.

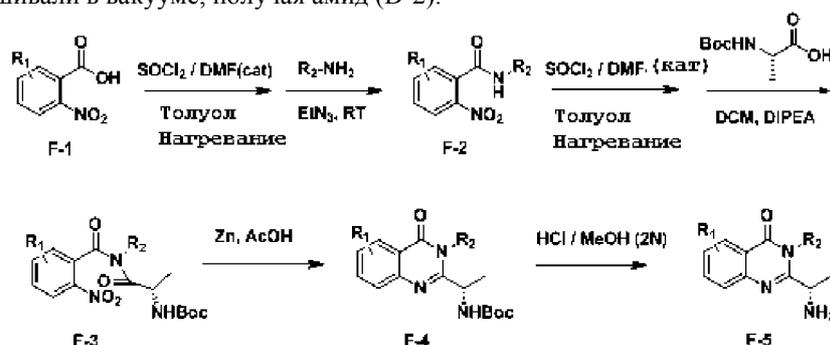
К смеси амина (D-1) (1,0 экв., например, 0,5 ммоль), $\text{W}_d\text{-COOH}$ карбоновой кислоты (1,1 экв., например, 0,55 ммоль), и N,N -диизопропилэтиламина (2,0 экв., например, 0,17 мл, 1,0 ммоль) в безводном DMF (например, 5 мл) последовательно добавляли 1-гидроксибензотриазол гидрат (1,3 экв., например, 0,65 ммоль) и гидрохлорид EDC (1,3 экв., например, 0,65 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-16 ч.

Воду со льдом или насыщенный раствор карбоната натрия добавляли к реакционной смеси и затем

перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали фильтрацией, ополаскивали водой и высушивали в вакууме. Собранное твердое вещество затем очищали флэш-хроматографией на колонке на силикагеле (например, 0-10% MeOH-DCM), получая амидный продукт (D-2).

Способ Е.

Раствор амина (D-1) (1 экв., например, 0,25 ммоль), Wd-COOH карбоновой кислоты (1,1 экв.) и 1-гидроксибензотриазол гидрата (1,3 экв.) в диметилформамиде (0,1 М) обрабатывали диизопропилэтиламином (2 экв.) и затем гидрохлоридом EDC (1,3 экв., например, 63 мг). Реакционную смесь перемешивали при температуре среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (5х растворитель) и добавляли уксусную кислоту (1,5 экв.), затем смесь перемешивали в ванне со льдом в течение 40 минут. Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали водой (например, 3×3 мл). Собранное твердое вещество высушивали в вакууме, получая амид (D-2).



Способ F.

К перемешиваемой смеси нитробензойной кислоты (F-1) (1,0 экв., 1,0 моль) и DMF (например, 2,0 мл) в толуоле (например, 800 мл), тионил хлорид (4,0 экв., например, 292 мл, 1,0 моль) добавляли по каплям (за 15 мин), и полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (например, 100 мл), получая раствор А, который использовали непосредственно на следующей стадии.

К перемешиваемой смеси данного амина $\text{R}_2\text{-NH}_2$ (1,1 экв., например, 102,4 г, 1,1 моль) и триэтиламина (2,0 экв., например, 280 мл, 2,0 моль) в DCM (1,6 М, например, 700 мл), раствор А добавляли по каплям, поддерживая температуру реакции ниже 10°C . Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой со льдом (например, 1,0 л) и перемешивали в течение 15 мин. Осадок собирали фильтрацией, ополаскивали простым изопропиловым эфиром (например, 3×100 мл) и петролейным эфиром (например, 3×100 мл) и затем высушивали в вакууме, получая амидный продукт (F-2).

К смеси нитро-бензамида (F-2) (1,0 экв., например, 20,0 ммоль) и DMF (кат.) в толуоле (0,3 М, например, 60 мл) при комнатной температуре, добавляли по каплям (за 5 мин) тионил хлорид (8,2 экв., например, 12 мл, 164 ммоль), и полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (например, 10 мл), получая раствор В, который использовали непосредственно на следующей стадии.

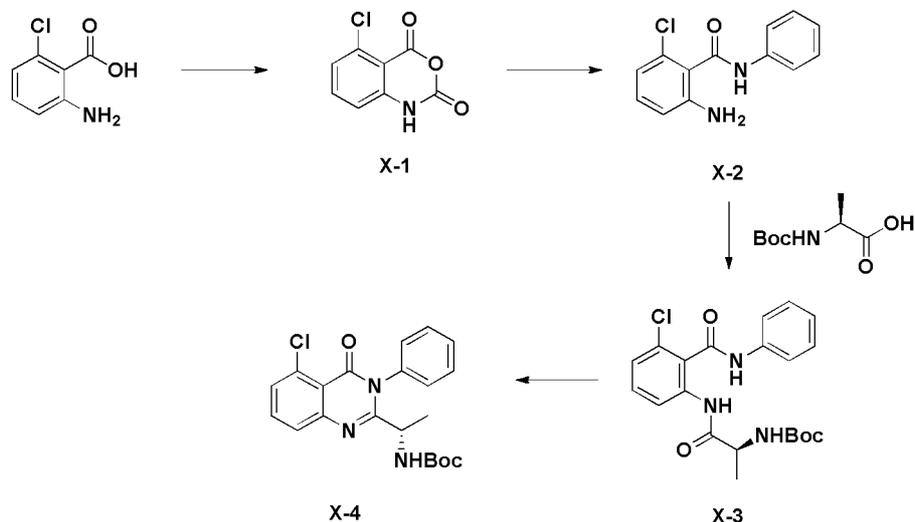
К перемешиваемой смеси N-(трет-бутоксикарбонил)-L-аланина (0,8 экв., например, 16,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,5 экв., например, 4,0 г, 31,0 ммоль) в DCM (0,8 М, например, 20 мл), добавляли по каплям раствор В, поддерживая температуру реакции $0-10^\circ\text{C}$. Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой со льдом (например, 100 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (например, 2×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в изопропиловом эфире (например, 100 мл) в течение 15 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали в вакууме, получая продукт (F-3).

К суспензии цинковой пыли (10,0 экв., например, 7,2 г, 110 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (2,8 М, например, 40 мл) при 15°C добавляли раствор (F-3) (1,0 экв., например, 11,0 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (0,3 М, например, 40 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь лили в воду со льдом (например, 200 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH 8. Полученную смесь экстрагировали DCM (например, 3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (7% этилацет-петролейный эфир), получая продукт (F-4).

Соединение (F-4) (1,0 экв., например, 0,5 ммоль) растворяли в гидрохлоридном растворе метанола

(8 экв., например, 2н., 20 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH 8, поддерживая температуру ниже 5°C . Полученную смесь экстрагировали DCM (например, 3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в петролейном эфире (например, 10 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали в вакууме, получая продукт (F-5).

Хиназолинон (F-5) может использоваться для синтеза соединений, описанных здесь, с использованием, например, Способа D для сочетания амина с группами W_d .



Способ FF.

Альтернативно, соединения с хиназолиноновым кольцом могут быть получены согласно процедурам, описанным в публикации РСТ № WO 2013082540.

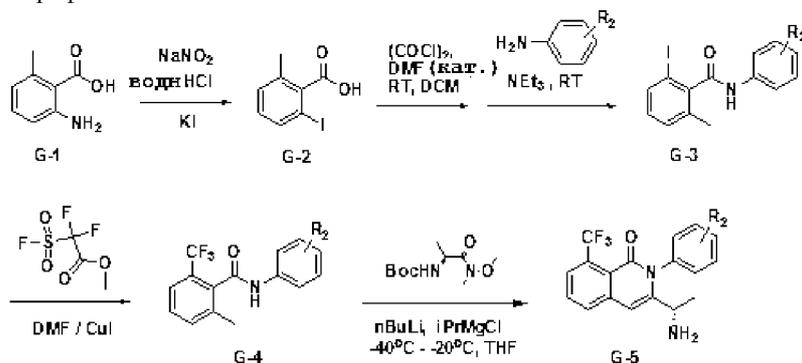
В способе FF 2-амино-6-хлорбензойную кислоту (63 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ацетонитриле (60 мл) в круглодонной колбе на 250 мл, помещали в атмосферу Ar и нагревали до 50°C . Добавляли пиридин (2,0 экв.) с последующим добавлением по каплям раствора трифосгена (0,34 экв. в 30 мл ацетонитрила), поддерживая внутреннюю температуру ниже 60°C . Смесь затем перемешивали при 50°C в течение 2 ч, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Оставшийся остаток диспергировали в 50 мл воды и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали минимальным количеством ацетонитрила, чтобы удалить обесцвечивание, и затем высушивали, получая желаемый ангидрид X-1.

Ангидрид X-1 (25,5 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в диоксане (40 мл) в атмосфере Ar в 200 мл круглодонной колбе. Анилин (1,0 экв.) добавляли по каплям. Нагревание начинали при 40°C и постепенно повышали температуру до 100°C . После 4 ч, большая часть исходного материала была израсходована, после чего реакционной смеси давали охладиться. Растворитель затем удаляли под вакуумом, получая масло, которая повторно растворяли в толуоле с последующим добавлением гексанов, пока растворитель не доходит близко до точки разделения. Смесь перемешивали в течение 14 ч, после чего в колбе появилось твердое вещество. Это твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией и промывали гексанами, получая желаемый амид X-2 с высоким выходом.

(S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)аминопропановую кислоту (33,0 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в сухом тетрагидрофуране (70 мл) в атмосфере Ar , после чего добавляли по каплям N-метилморфолин (2,2 экв.). Смесь затем охлаждали до -17°C в ванне ацетон/сухой лед, после чего раствор изобутил хлорформиата (2,0 экв. в 10 мл сухого тетрагидрофуран) добавляли по каплям к смеси с последующим перемешиванием в течение 30 мин. Затем добавляли раствор амина X-2 (10 экв. в 10 мл сухого тетрагидрофуран). Ванну сухого льда затем удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Затем ее нагревали до 60°C в течение еще 2 ч, после чего давали охладиться. Затем последовательно добавляли МТВЕ (150 мл) и воду (150 мл) при активном перемешивании. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали водой (2×50 мл) и солевым раствором (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Раствор затем концентрировали при пониженном давлении, и сырой остаток очищали, используя флэш-хроматографию на силикагеле (градиент этил ацетат/гексаны 5-30) X-3 как продукт сочетания.

Соединение X-3 (4,9 ммоль, 1,0 экв.) затем суспендировали в ацетонитриле (100 мл). Затем добавляли триэтиламин (48 экв.) при перемешивании с последующим добавлением по каплям хлортриметилсилана (15 экв.). Колбу затем изолировали и нагревали до 90°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали охладиться, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток затем растворяли в этилацетате (120 мл) и последовательно промывали насыщенным карбонатом натрия (1×100 мл), водой (1×100 мл) и

солевым раствором (1×100 мл). Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая циклизированный продукт X-4. Этот продукт может использоваться непосредственно в последующих реакциях, либо может быть очищен с использованием флэш-хроматографии на силикагеле.



Способ G.

Общие условия для получения (S)-3-(1-аминоэтил)-8-(трифторметил)изохинолин-1(2H)-онов.

К суспензии 2-амино-6-метилбензойной кислоты (G-1) (20,0 г, 132,0 ммоль, 1,0 экв.) в H_2O (55 мл) при $0-5^\circ\text{C}$ медленно добавляли конц. HCl (36,5%, 64 мл, 749 ммоль, 5,7 экв.). После перемешивания в течение 15 мин смесь добавляли по каплям к раствору нитрита натрия (12,02 г, 174,0 ммоль, 1,32 экв.) в H_2O (36 мл) при $0-5^\circ\text{C}$, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Конечный раствор затем добавляли к раствору KI (60,5 г, 364,5 ммоль, 2,76 экв.) в H_2O (150 мл) при $0-5^\circ\text{C}$. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке на силикагеле (0-20% этил ацетат-петролейный эфир), получая продукт, 2-йод-6-метилбензойную кислоту (G-2).

К перемешиваемой смеси 2-йод-6-метилбензойной кислоты (G-2) (305,3 ммоль, 1,0 экв.) и DMF (0,3 мл) в DCM (350 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалил хлорид (466,4 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (50 мл), и конечный раствор (раствор А) использовали непосредственно на следующей стадии.

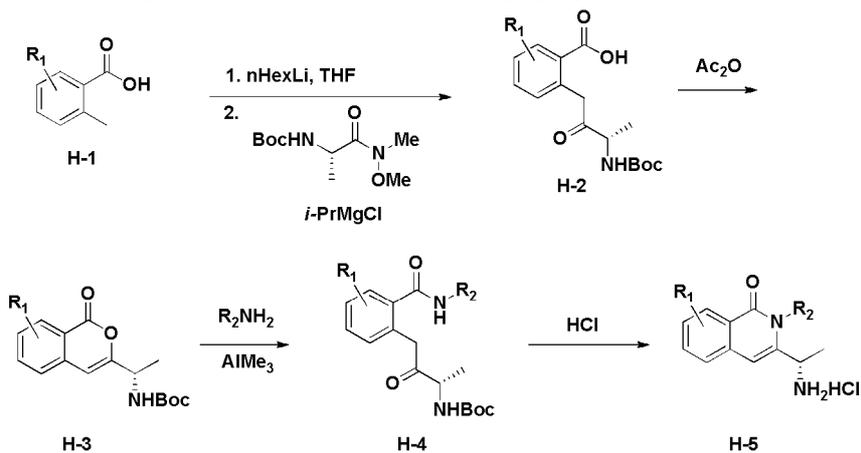
К перемешиваемой смеси R_3 -замещенного анилина (335,7 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламина (915,0 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (350 мл) добавляли по каплям раствор А (150 мл), поддерживая температуру реакции ниже 30°C с помощью ванны воды со льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем гасили водой (200 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2×200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Продукт ополаскивали изопропиловым эфиром и высушивали в вакууме, получая амидный продукт (G-3).

Смесь амида (G-3) (18,0 ммоль, 1,0 экв.), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (72,9 ммоль, 4,0 экв.) и CuI (3,63 ммоль, 0,2 экв.) в DMF (130 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере аргона в течение ночи. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали в вакууме, чтобы удалить растворитель. Полученный остаток разделяли между этилацетатом (60 мл) и водой (60 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке на силикагеле, получая продукт, трифторметил амид (G-4).

К перемешиваемой смеси амида (G-4) (10,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (25 мл) при -40°C в атмосфере аргона добавляли по каплям (за 15 мин) раствор n -бутиллития в THF (2,5 М, 25,3 ммоль, 2,5 экв.), и внутреннюю температуру поддерживали равной от -30°C до -20°C во время добавления. Полученную смесь перемешивали при -30°C в течение еще 1 ч. К перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-илкарбамата (11,1 ммоль, 1,1 экв.) в безводном THF (20 мл) при -30°C в атмосфере аргона добавляли по каплям (за 15 мин) раствор изопропилмагний хлорида в THF (12,6 ммоль, 1,25 экв.), и внутреннюю температуру поддерживали ниже -20°C во время добавления. Полученную смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч. Этот раствор затем медленно добавляли к вышеупомянутой реакционной смеси при -30°C (за 10 мин), и полученную смесь перемешивали при -30°C в течение еще 30 мин.

Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и затем подкисляли конц. HCl при -5°C до pH 5. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (10 мл), и затем конц. HCl (10 мл) добавляли быстро при комнатной температуре. Полученную смесь

перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в воде (15 мл), подщелачивали концентрированным гидроксидом аммония до pH 9-10, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C, и затем экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в MeOH (70 мл). К этому раствору D-(-)-винную кислоту (8,1 ммоль, 0,8 экв.) добавляли в одной части при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин твердое вещество осаждалось, и смесь суспендировали при комнатной температуре в течение 10 ч. Осадок собирали фильтрацией и ополаскивали MeOH (3×4,0 мл). Собранное твердое вещество суспендировали в воде (30 мл) и затем нейтрализовали концентрированным раствором гидроксида аммония при комнатной температуре до pH 9-10. Смесь экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая продукт, (S)-3-(1-аминоэтил)-8-(трифторметил)изохинолин-1(2H)-он (G-5).



Способ H.

Общие условия для получения (S)-3-(1-аминоэтил)-изохинолин-1(2H)-онов: о-метилбензойную кислоту (H-1) (1 экв., например, 46,9 ммоль) в высушенной пламенем круглодонной колбе под азотом растворяли в THF (1 М, например, 50 мл). Полученный гомогенный желтый раствор охлаждали до -25°C и медленно добавляли н-гексилитий (4,3 экв., например, 202 ммоль; 2,3 М в гексанах), после чего раствор становился темно-красным, и перемешивали при -20°C в течение 20 мин.

(S)-Трет-бутил-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-илкарбамат (1,3 экв., например, 61,0 ммоль) заполняли во вторую сухую круглодонную колбу под N₂ и суспендировали в 70 мл сухого THF и охлаждали до -10°C. Изопропил хлорид магния (2 М, 2,7 экв., например, 127 ммоль) медленно добавляли, получая прозрачный желтый раствор. Этот раствор затем медленно канюлировали по каплям в первую круглодонную колбу. После завершения добавления, темный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем повторно охлаждали до -10°C и быстро канюлировали в другую колбу, заполненную этилацетатом (например, 15 мл) и изомасляной кислотой (например, 10 мл) при -10°C под N₂. В это время смесь из оранжевой и мутной становилась прозрачной и гомогенной. После добавления смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего быстро добавляли воду (например, 10 мл), и смесь перемешивали энергично в течение 10 мин при комнатной температуре.

Смесь затем перемешали на делительную воронку и добавляли воду (например, 200 мл), чтобы растворить соли (pH ~ 9). Водный слой экстрагировали EtOAc (например, 3×400 мл). Водный слой затем подкисляли HCl (2 М) до pH 3, и затем экстрагировали EtOAc (например, 3×500 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить сырой материал, который фильтровали под вакуумом через слой силикагеля, используя MeOH/DCM (градиент 2-10% MeOH), чтобы получить кислоту H-2 после концентрации.

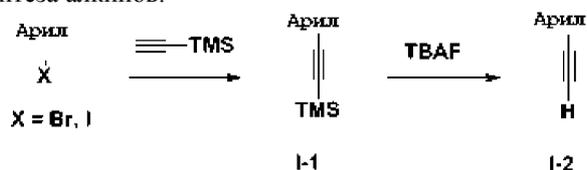
Круглодонную колбу на 50 мл с магнитной мешалкой заполняли бензойной кислотой H-2 (1 экв., например, 14,63 ммоль) в уксусном ангидриде (1,5 М, например, 10 мл) и затем перемешивали при 70°C в течение 2,5 ч, пока LC/MS не показала полное преобразование в продукт. Уксусный ангидрид выпаривали при пониженном давлении, и сырой остаток очищали combiflash (градиент EtOAc/гексаны), получая лактон H-3.

Сухую круглодонную колбу на 50 мл с магнитной мешалкой заполняли амином R₂NH₂ (5,1 экв., например, 1,54 ммоль) в 2 мл DCM (0,8 М), после чего триметилалюминий (5,1 экв., например, 1,54 ммоль) добавляли к раствору и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли раствор лактона H-3 (1,0 экв., например, 0,31 ммоль) в DCM (1,5 М, например, 2 мл). Смесь затем перемешивали при комнатной тем-

пературе в течение 3 ч, пока анализ LC/MS не показал полное формирование желаемого продукта. Реакционную смесь гасили 10 мл соли Рошель и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли DCM, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали, получая желтую липкую жидкость Н-4, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

К амиду Н-4 (1 экв., например, 0,31 ммоль) в изопропанол (0,06 М, например, 5 мл) добавляли 3 мл концентрированной HCl (300 экв.). Смесь затем нагревали в масляной бане при 65°C в течение 3 ч, пока LC/MS не показала отсутствие исходного материала. Колбу затем убирали от источника тепла, и растворители выпаривали при пониженном давлении, получая твердое вещество желтого цвета Н-5, которое использовали непосредственно в последующих преобразованиях.

(1) Общие способы синтеза алкинов:

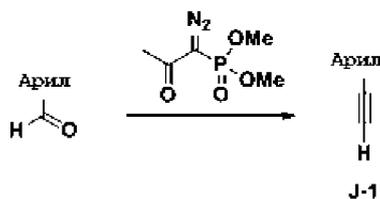


Способ I.

В закупоренный сосуд загружали PdCl₂ (MeCN)₂ и X-Phos (отношение X-Phos к PdCl₂ (MeCN)₂ 3:1, 5-15 мол.% катализатора), карбонат цезия (1,5-3,0 экв.) и пропионитрил (0,5 М). Смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего добавляли арил бромидный или арил йодидный субстрат. Еще через 5 мин перемешивания добавляли TMS-ацетилен (3,0 экв.), и колбу изолировали и нагревали при комнатной температуре в течение 10 мин с последующим нагреванием в течение 1 ч при 95°C. Реакционной смеси давали охладиться, после чего его концентрировали непосредственно на силикагеле и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (градиент этил ацетат/гексаны), получая алкин I-1.

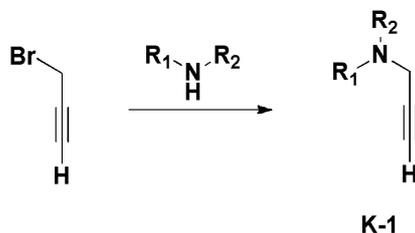
Алкин I-1 (1,0 экв.) затем растворяли в тетрагидрофуране (0,13 М) и загружали TBAF (1,1 экв., 1,0 М в тетрагидрофуране). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего вливали в насыщенный раствор бикарбоната и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали на силикагеле, где очищали непосредственно флэш-хроматографией на силикагеле (градиент этил ацетат/гексаны), получая арил алкин I-2.

Способ J.



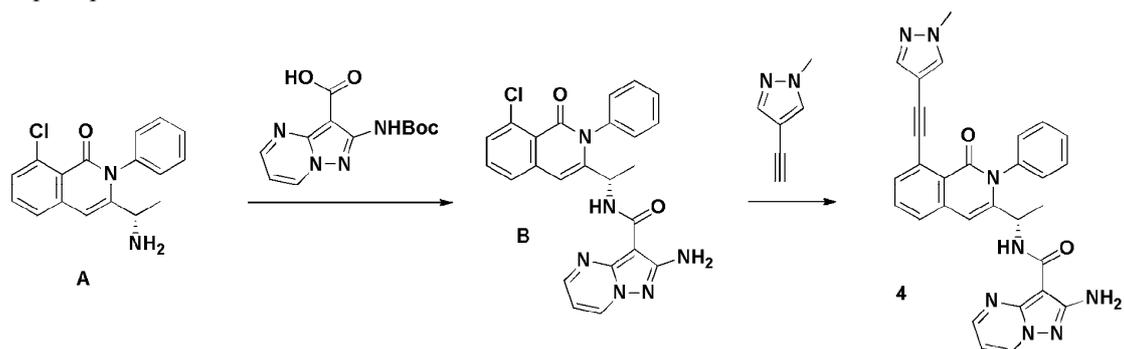
Альдегид (1,0 экв.) растворяли в безводном метаноле (0,2-0,5 мм) и загружали карбонат цезия (1,0 экв.), и охлаждали до 0-5°C. Диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1,0 экв.) добавляли по каплям, после чего реакционную смесь перемешивали в течение 118 ч, после чего сырую смесь концентрировали на силикагеле и очищали непосредственно флэш-хроматографией на силикагеле, получая желаемый алкин J-1.

Способ K.



Вторичный амин (1,0 экв.) растворяли в ацетонитриле (0,42 М) и добавляли карбонат калия (1,1 экв.). Белую суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 5 мин, после чего пропаргил бромид (1,01 экв.) добавляли по каплям за 3 минуты. Реакционную смесь затем перемешивали в течение еще 15 мин при 0-5°C и затем при комнатной температуре в течение 15 ч. Гетерогенную смесь затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли МТВЕ и промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над сульфатом натрия и затем фильтровали через целит. Полученный фильтрат концентрировали и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле, получая желаемый алкин K-1.

Пример 1.

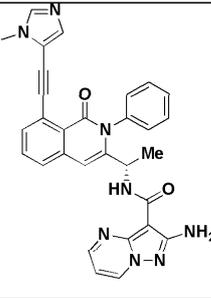
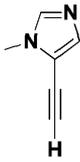
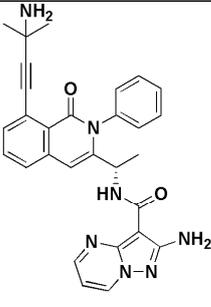
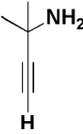
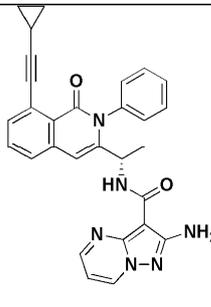
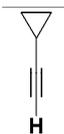
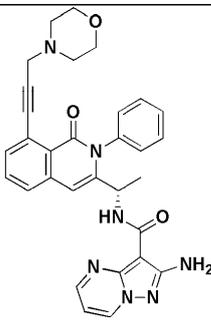
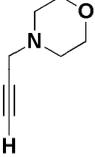


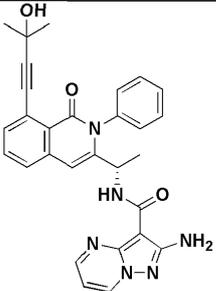
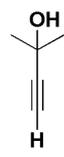
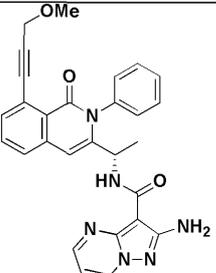
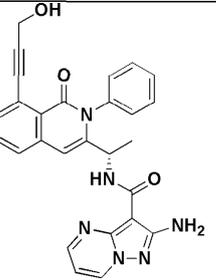
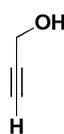
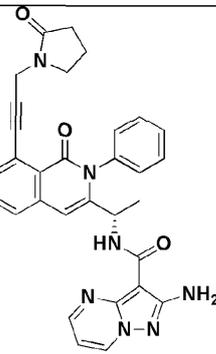
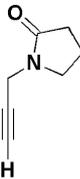
Соединение 4 получали в 3 стадии из соединения А согласно следующим процедурам: Соединение А получали согласно Способу А. Его подвергали сочетанию с 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислотой согласно следующей процедуре: Соединение А (27,4 ммоль, 1,0 экв.), гидрат НОВt (1,2 экв.), 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (1,05 экв.) и EDC (1,25 экв.) добавляли к круглодонной колбе на 2 00 мл с магнитной мешалкой. Добавляли N,N-диметилформамид (50 мл), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 минут. Добавляли основание Хунига (4,0 экв.), после чего суспензия стала гомогенной, и перемешивали в течение 22 ч, получая твердый осадок в реакционной колбе. Твердую смесь добавляли к воде (600 мл) и перемешивали в течение 3 ч. Полученное твердое вещество кремового цвета фильтровали и промывали водой (2×100 мл), и высушивали. Твердое вещество затем растворяли в метилен хлориде (40 мл), после чего добавляли трифторуксусную кислоту (10 экв., 20 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего LC/MS показала исчезновение исходного материала. Раствор затем концентрировали и совместно упаривали со смесью метилен хлорид/этанол (1:1 об./об.) и затем высушивали под высоким вакуумом в течение ночи. Полученное твердое вещество растирали с 60 мл этанола в течение 1 ч и затем собирали вакуумной фильтрацией. Бежевое твердое вещество затем нейтрализовали раствором карбоната натрия (100 мл) и затем переносили на делительную воронку с метилен хлоридом (350 мл). Водный слой экстрагировали 100 мл метилен хлорида. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая твердое вещество бледно-желтого цвета, которое очищали, используя флэш-хроматографию на силикагеле (CombiFlash, колонка 24 г, градиент 0-5% метанол/метилен хлорид), получая амид В. ESI-MS m/z: 459,4 [M+H]⁺.

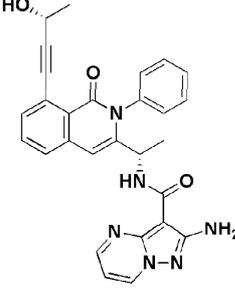
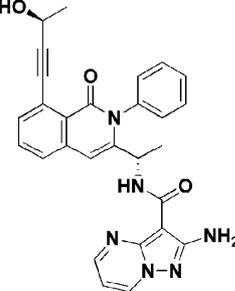
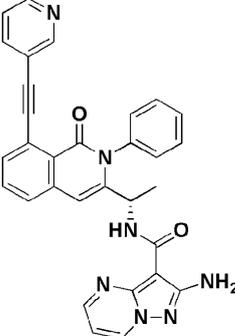
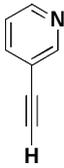
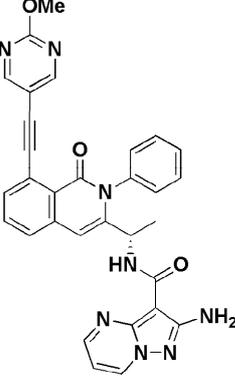
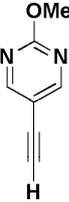
Амид В помещали в изолированную пробирку (0,67 ммоль, 1,0 экв.) и добавляли дихлорбис(ацетонитрил)палладий (15 мол.%), X-Phos (45 мол.%), и карбонат цезия (3,0 экв.), Пропионитрил (5 мл), и смесь очищали Ag в течение 1 мин, добавляли 4-этинил-1-метил-1H-пиразол (1,24 экв.), и полученную оранжевую смесь изолировали и перемешивали в масляной бане при 85°C в течение 1,5 ч. Полученной коричневатой-черной смеси давали охладиться, после чего анализ LC/MS показал отсутствие исходного материала. Затем смесь фильтровали через тонкий слой ваты, используя метилен хлорид и ацетонитрил. Объединенные фильтраты концентрировали на силикагеле и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (CombiFlash, колонка 4 г, градиент 0-5% метилен хлорид/метанол). Полученный материал далее очищали ВЭЖХ с обратной фазой (15-90% ацетонитрила с 0,1% муравьиная кислота/вода), получая желаемое соединение 4. ESI-MS m/z: 529,5 [M+H]⁺.

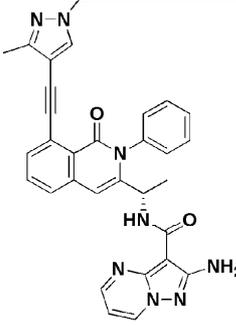
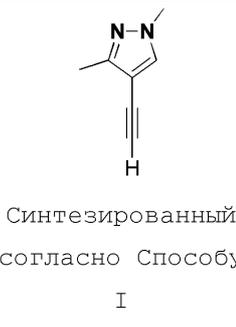
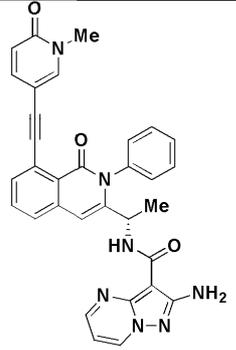
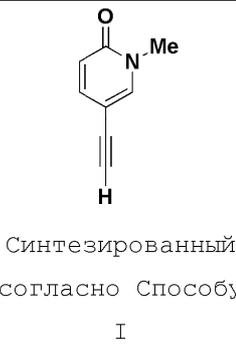
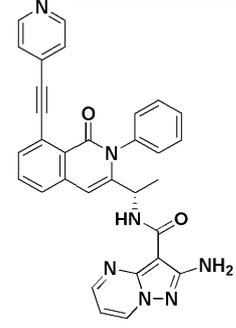
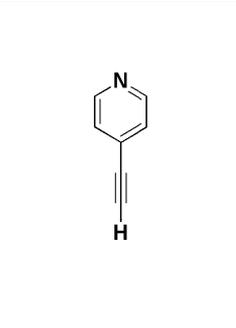
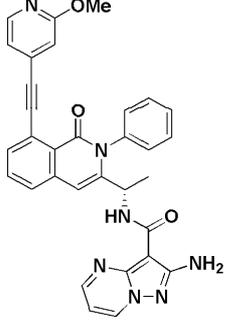
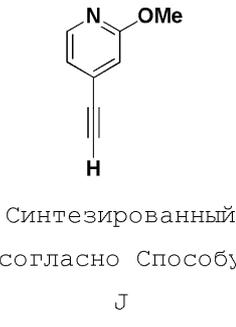
Следующие соединения были получены аналогичным способом. Алкины либо были коммерчески доступными, либо были получены с использованием Способ I, J или K, как описано здесь.

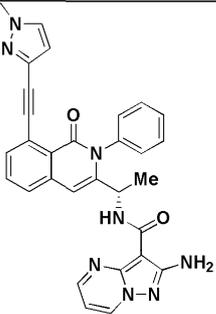
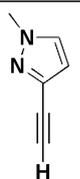
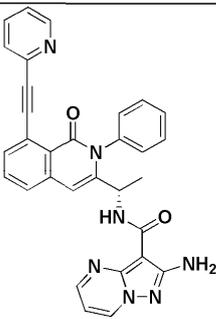
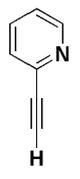
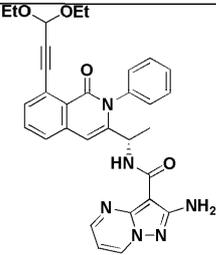
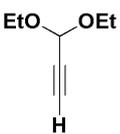
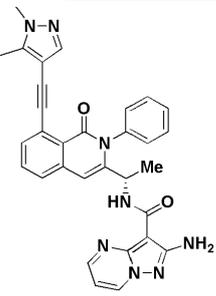
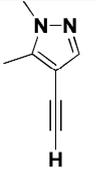
Соединение No.	Структура	Алкин	ESI-MS m/z
Соединение 2			491, 1 [M+H] ⁺
Соединение 5			525, 5 [M+H] ⁺
Соединение 6			556, 3 [M+H] ⁺

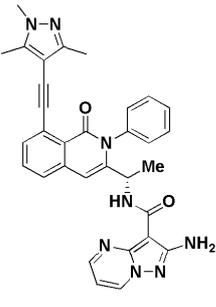
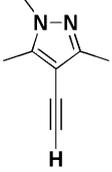
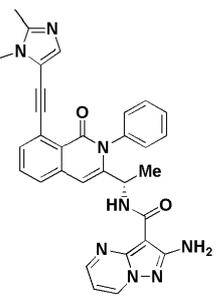
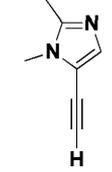
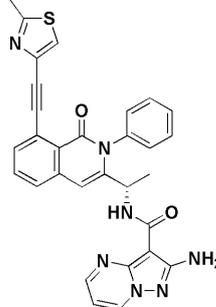
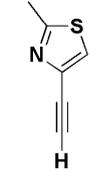
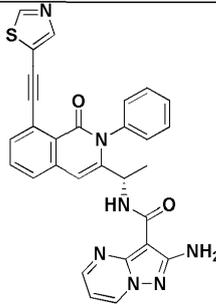
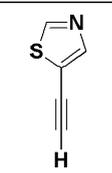
Соединение 7			529,5 [M+H] ⁺
Соединение 8			506,1 [M+H] ⁺
Соединение 9			489,4 [M+H] ⁺
Соединение 10		 <p data-bbox="798 1299 1037 1411">Синтезированный согласно Способу К</p>	548,6 [M+H] ⁺

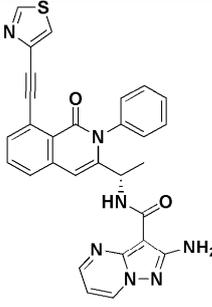
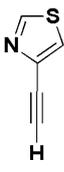
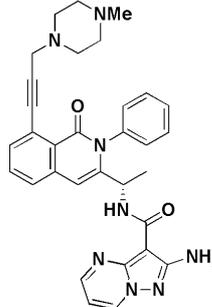
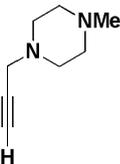
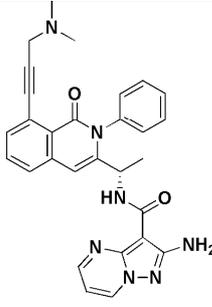
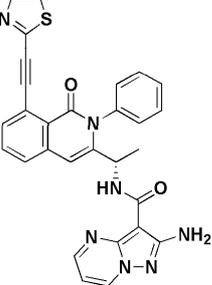
Соединение 11			507,1 [M+H] ⁺
Соединение 12			493,1 [M+H] ⁺
Соединение 13			479,1 [M+H] ⁺
Соединение 14			546,5 [M+H] ⁺

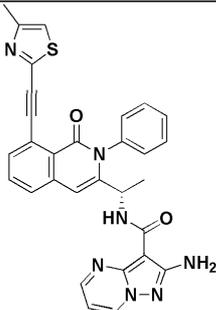
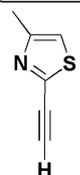
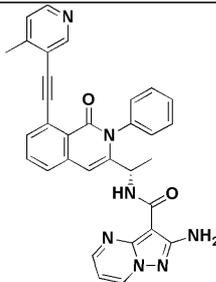
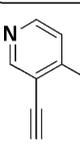
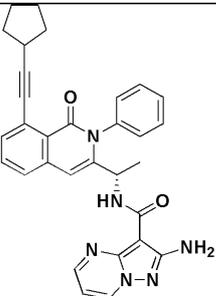
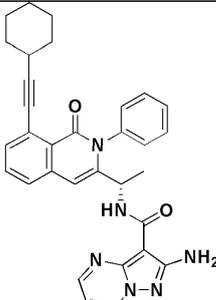
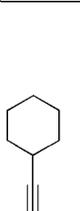
Соединение 15			493,4 [M+H] ⁺
Соединение 16			493,4 [M+H] ⁺
Соединение 17			526,5 [M+H] ⁺
Соединение 18		 <p data-bbox="802 1447 1042 1559">Синтезированный согласно Способу I</p>	557,1 [M+H] ⁺

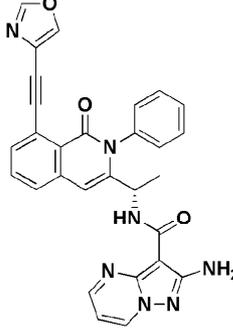
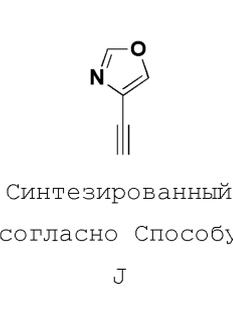
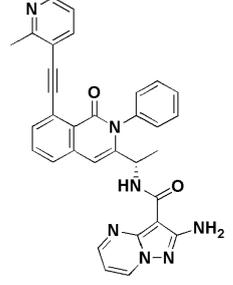
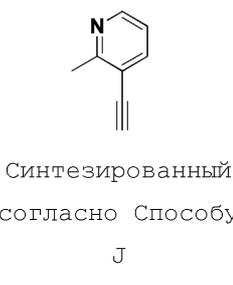
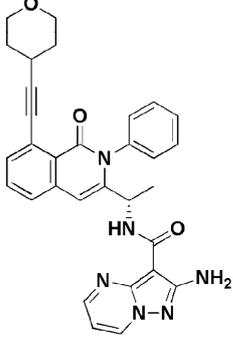
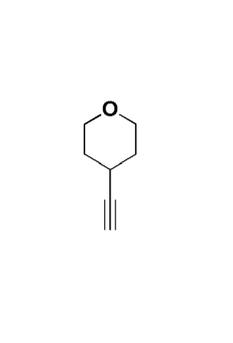
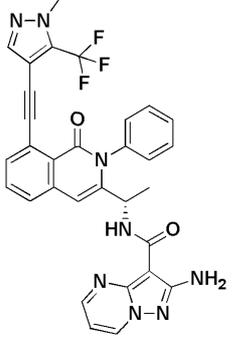
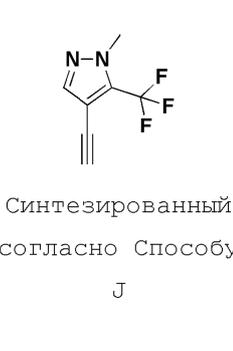
Соединение 19		 <p>Синтезированный согласно Способу I</p>	543, 2
Соединение 20		 <p>Синтезированный согласно Способу I</p>	556, 2 [M+H] ⁺
Соединение 26			526, 3 [M+H] ⁺
Соединение 28		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	556, 3 [M+H] ⁺

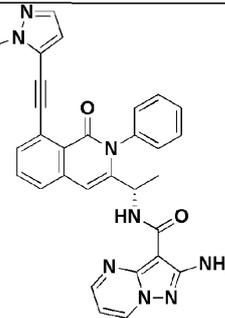
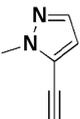
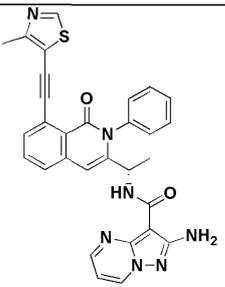
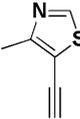
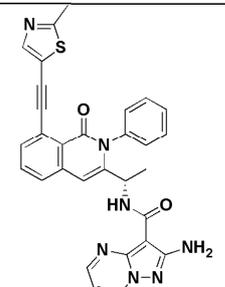
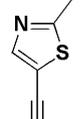
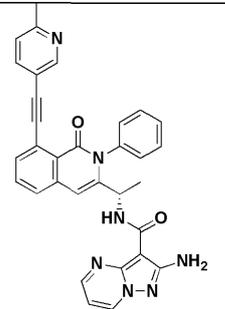
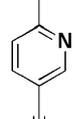
Соединение 30		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	529,4 [M+H] ⁺
Соединение 32			526,4 [M+H] ⁺
Соединение 34			505,3 [M+H(-OEt)] ⁺
Соединение 35		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	543,4 [M+H] ⁺

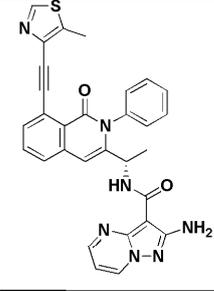
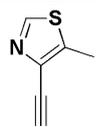
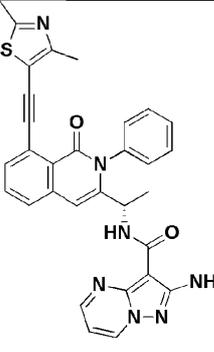
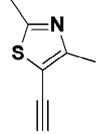
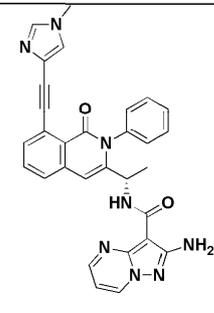
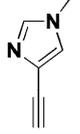
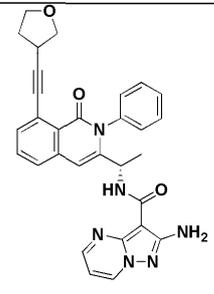
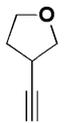
Соединение 37		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	557,4 [M+H] ⁺
Соединение 38		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	543,4 [M+H] ⁺
Соединение 40		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	546,6 [M+H] ⁺
Соединение 41		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	532,6 [M+H] ⁺

Соединение 54		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	532,6 [M+H] ⁺
Соединение 56		 <p>Синтезированный согласно Способу K</p>	561,7 [M+H] ⁺
Соединение 57			506,6 [M+H] ⁺
Соединение 59		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	532,5 [M+H] ⁺

Соединение 60		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	545,6 [M+H] ⁺
Соединение 61		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	540,3 [M+H] ⁺
Соединение 64			517,6 [M+H] ⁺
Соединение 65			531,6 [M+H] ⁺

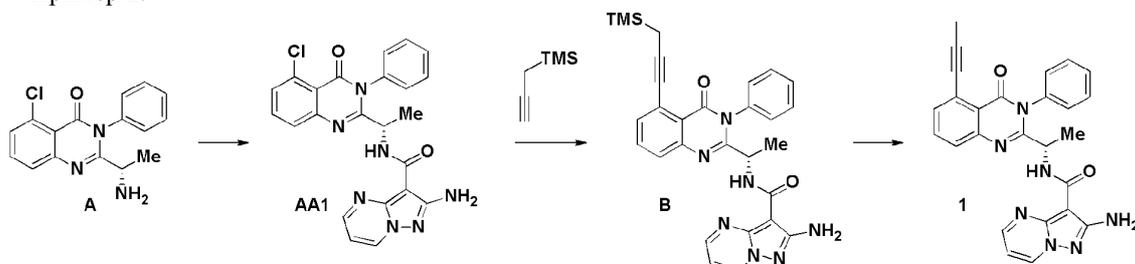
Соединение 66		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	516,5 [M+H] ⁺
Соединение 67		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	540,3 [M+H] ⁺
Compound 27			533,5 [M+H] ⁺
Соединение 69		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	597,2 [M+H] ⁺

Соединение 73		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	529,2 2 [M+H] ⁺
Соединение 75		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	546,2 [M+H] ⁺
Соединение 76		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	546,2 [M+H] ⁺
Соединение 77		 <p>Синтезированный согласно Способу J</p>	540,3 [M+H] ⁺

Соединение 78		 Синтезированный согласно Способу J	546,2 [M+H] ⁺
Соединение 79		 Синтезированный согласно Способу J	560,1 [M+H] ⁺
Соединение 81		 Синтезированный согласно Способу J	529,0 [M+H] ⁺
Соединение 84		 Синтезированный согласно Способу J	519,4 [M+H] ⁺

Соединение 85			546,5 [M+H] ⁺
Соединение 86			547,0 [M+H] ⁺

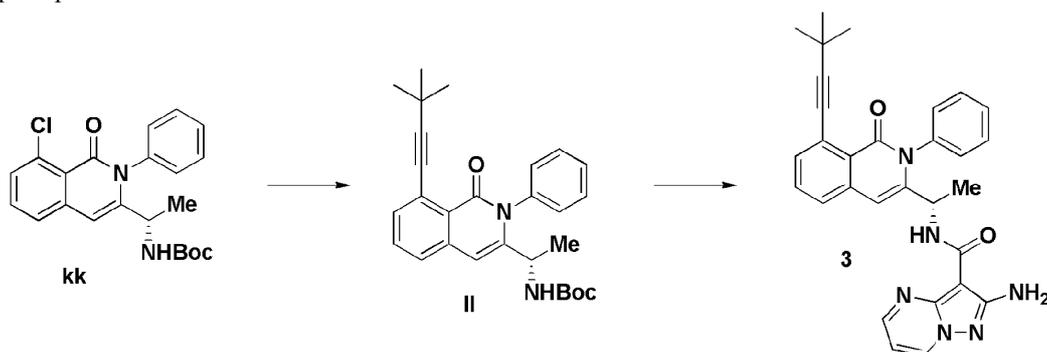
Пример 2.



Соединение А получали согласно Способу F. Его превращали в соединение AA1, используя процедуру, аналогичную используемой для соединения В в Примере 1. Соединение 1 затем получали из соединения AA1 в две стадии согласно следующим процедурам: Соединение AA1 (0,55 ммоль, 1,0 экв.), PdCl₂ (MeCN)₂ (10 мол.%), X-Phos (30 мол.%) и карбонат цезия (2,6 экв.) суспендировали в пропионитриле (4 мл). Смесь барботировали Ar в течение 25 мин, после чего добавляли триметил(пропаргил)силан (1,3 экв.), и реакционную смесь изолировали и нагревали до 90°C. Смеси давали нагреться в течение 4,5 ч, после чего она была охлаждена и разделена между этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали на силикагеле (2 г). Сырой материал затем очищали, используя флэш-хроматографию на силикагеле (ISCO Combiflash Si-12g, градиент 10-55% ацетон/метилен хлорид), получая смесь соединения В и соединения 1 с удаленной защитной группой.

Смесь (0,23 ммоль, 1,0 экв.) повторно растворяли в безводном тетрагидрофуране (6 мл). Добавляли TBAF в THF (1,0 M, 1,2 экв.), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин до полного превращения в соединение 1 по данным анализа TLC. Реакционную смесь затем концентрировали на силикагеле (1 г) и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Interchim Si-25g HP silicycle, градиент 14-45% ацетон/метилен хлорид), получая соединение 1. ESI-MS m/z: 464,1 [M+H]⁺.

Пример 3.

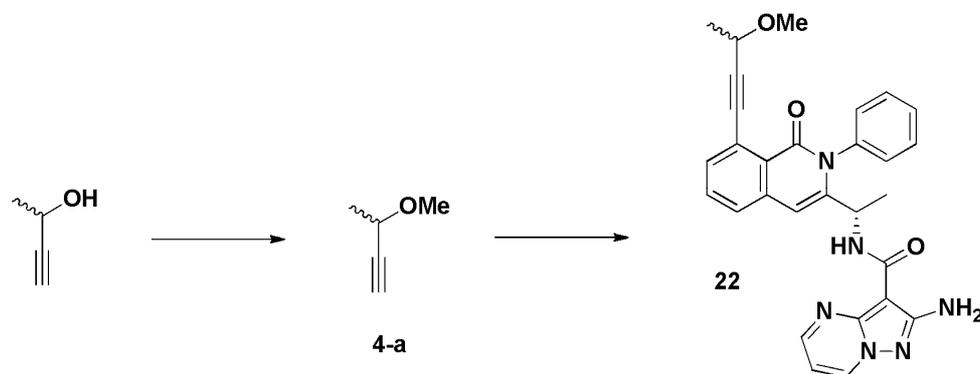


Соединение kk получали из соединения (пример 2) в стандартных условиях защиты Boc. Его затем превращали в соединение II с использованием аналогичной процедуры присоединения соединения В в

Примере 2 за исключением того, что 3,3-диметилбут-1-ин использовали вместо триэтилсилаэтилена, чтобы получить соединение II Соединение kk получали из соединения 1 способом, аналогичным используемому для соединения gg в Примере ZZ. Его затем превращали в соединение II с использованием процедуры, аналогичной используемой для соединения hh в Примере ZZ за исключением того, что 3,3-диметилбут-1-ин использовали вместо триэтилсилаэтилена, чтобы получить соединение II.

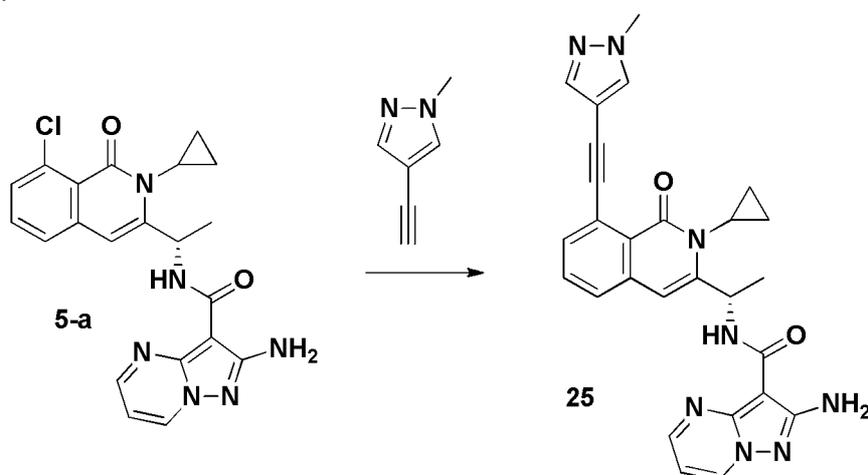
Соединение II (0,094 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном метилен хлориде (2 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (400 мкл, 55 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего анализ LC/MS показал отсутствие исходного соединения. Реакционную смесь аккуратно гасили раствором бикарбоната натрия, и водный слой экстрагировали метилен хлоридом (2х). Объединенные органические слои высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Сырой материал очищали, используя хроматографию с обратной фазой (Interchim, градиент ацетонитрила и воды с 0,1% муравьиной кислоты), чтобы получить свободный амин, который затем подвергали сочетанию с 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислотой, используя Способ D с последующим удалением защитной группы Bое, снова используя аналогичные условия Примера 11, получая желаемое соединение 3. ESI-MS m/z: 505,1 [M+H]⁺.

Пример 4.



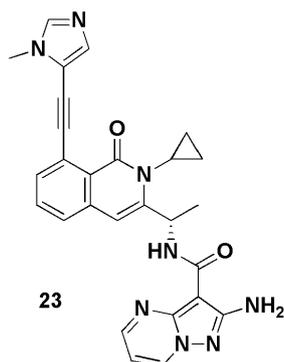
Раствор 3-бутин-2-ола (10 мл, 128 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли за 30 мин к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (60%-я дисперсия в масле, (7,65 г, 2,5 экв.) в Л^ЛУ-диметилформамиде (100 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Через 30 мин диметил сульфат (1,5 экв.) добавляли за 30 мин при 0°C. Смесь затем перемешивали в течение 30 мин при 0°C, после чего медленно добавляли уксусную кислоту (1,05 экв.), и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивая в течение еще 2 ч. Продукт выделяли фракционной перегонкой непосредственно из реакционной смеси (58-63°C), получая эфир 4-а, который использовали непосредственно на следующей стадии. Соединение 4-а затем подвергали сочетанию с соединением А, используя условия Sonogashira, аналогичные используемым в Примере 1, чтобы получить соединение 22. ESI-MS m/z: 507,5 [M+H]⁺.

Пример 5.



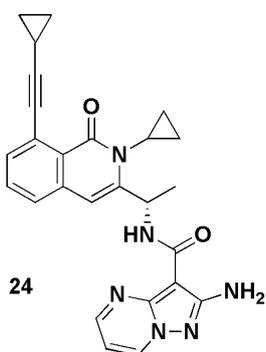
Соединение 25 получали способом, аналогичным используемому для соединения В в Примере 1. Затем его подвергали сочетанию с 4-этинил-1-метил-1H-пиразолом с использованием условий Sonogashira, описанных в Примере 1, получая соединение 25. ESI-MS m/z: 493,4 [M+H]⁺.

Пример 6.



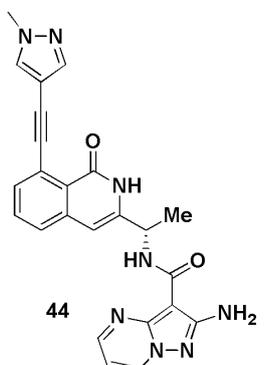
Соединение 23 получали способом, аналогичным используемому для соединения 25 в Примере 5, за исключением того, что 5-этинил-1-метил-1H-имидазол использовали вместо 4-этинил-1-метил-1H-пиразола. ESI-MS m/z : 493,4 $[M+H]^+$.

Пример 7.



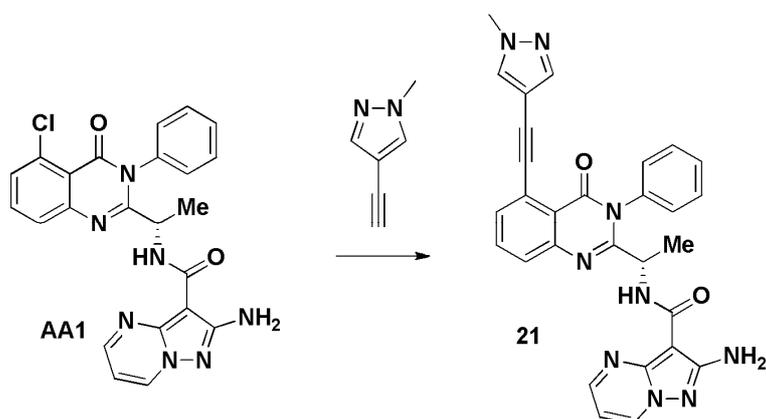
Соединение 24 получали способом, аналогичным используемому для соединения 25 в Примере 5, за исключением того, что этинилциклопропан использовали вместо 4-этинил-1-метил-1H-пиразола. ESI-MS m/z : 453,4 $[M+H]^+$.

Пример 8.



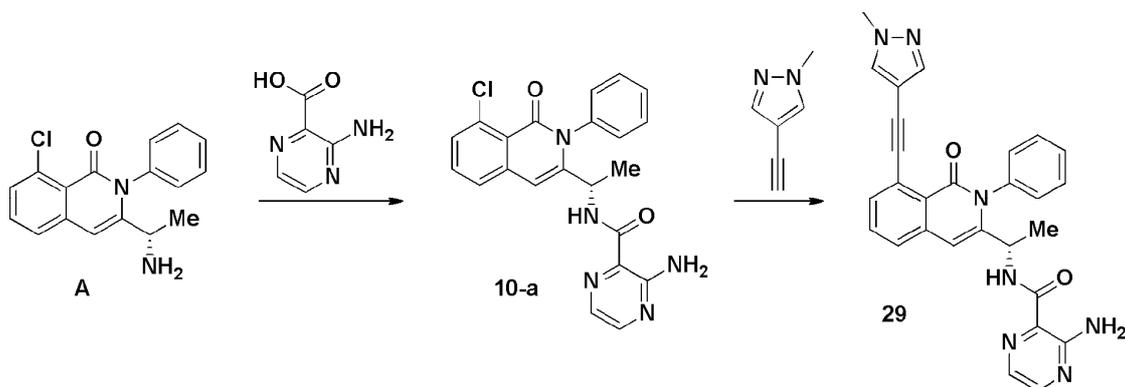
Соединение 44 выделяли как побочный продукт Примера 5. ESI-MS m/z : 453,4 $[M+H]^+$.

Пример 9.



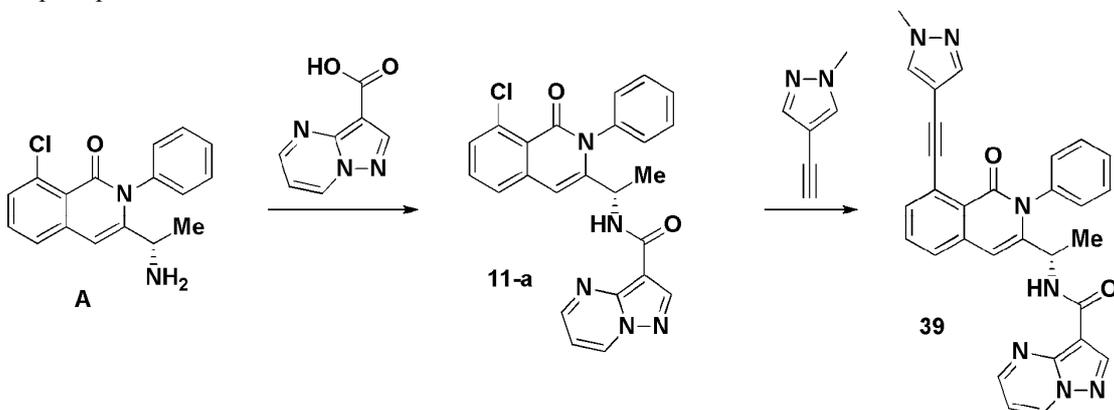
Соединение 21 получали из соединения AA1, используя условия сочетания, аналогичные используемым для получения соединения 4 в Примере 1. ESI-MS m/z : 530,2 $[M+H]^+$.

Пример 10.



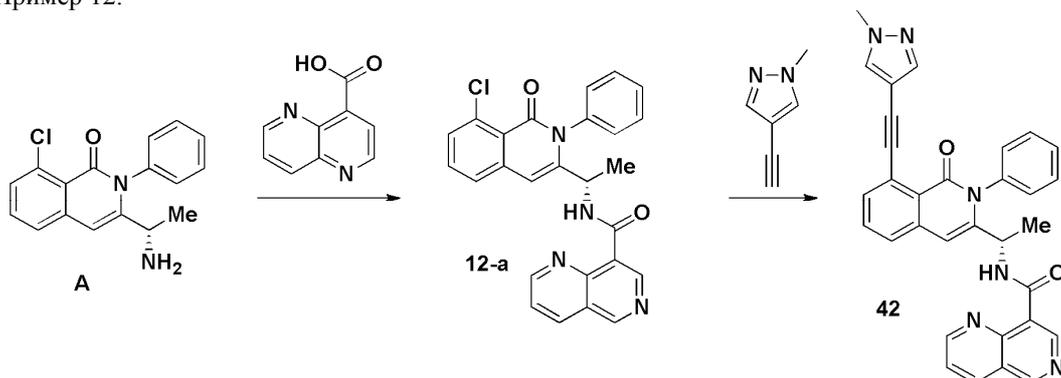
3-Аминопирозин-2-карбоновую кислоту подвергали сочетанию с соединением А, используя Способ D, чтобы получить соединение 10-а. Его затем превращали в соединение 29, используя условия сочетания, аналогичные используемым для получения соединения 4 в Примере 1. ESI-MS m/z : 490,3 $[M+H]^+$.

Пример 11.



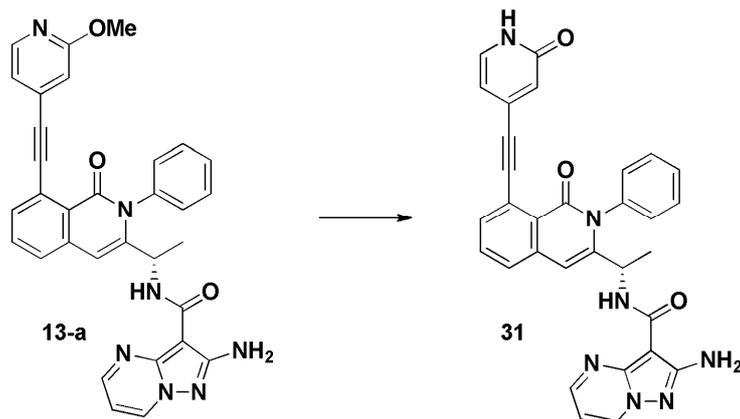
Пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту подвергали сочетанию с соединением А, используя Способ D, чтобы получить соединение 11-а. Затем его превращали в соединение 39, используя условия сочетания, аналогичные используемым для получения соединения 4 в Примере 1. ESI-MS m/z : 514,4 $[M+H]^+$.

Пример 12.



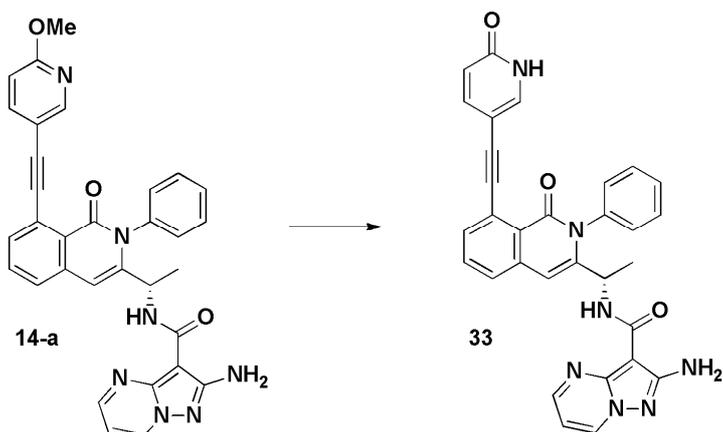
1,5-нафтиридин-4-карбоновую кислоту подвергали сочетанию с соединением А с использованием Способа D, чтобы получить соединение 12а. Его затем превращали в соединение 42, используя условия сочетания, аналогичные используемым для получения соединения 4 в Примере 1. ESI-MS m/z : 525,3 $[M+H]^+$.

Пример 13.



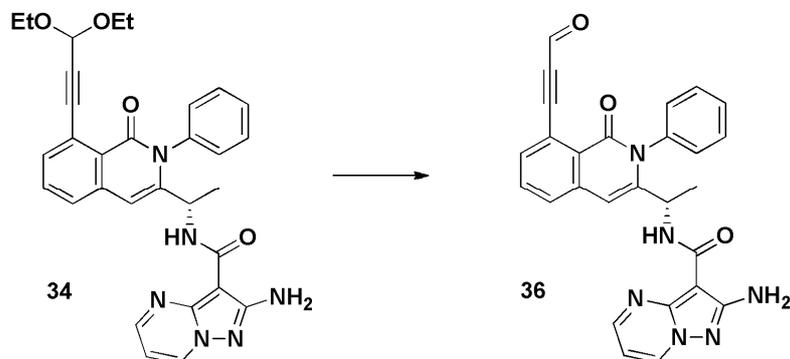
Соединение 13-а (0,058 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном ацетонитриле (2 мл). Добавляли йодид натрия (1,5 экв.), затем TMS-Cl (1,5 экв.), после чего раствор превратился в желтую суспензию. Смесь затем нагревали до 65°C в течение 5 ч, после чего анализ LC/MS показал отсутствие исходного материала. Реакционной смеси давали охладиться и вливали в воду (4 мл), и перемешивали в течение 15 мин, после чего разделяли между метилен хлоридом и водой. Органический слой затем высушивали и концентрировали. Сырой материал очищали, используя ВЭЖХ с обратной фазой (Interchim, градиент 10-90% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты), получая желаемые соединения 31. ESI-MS m/z : 542,4 $[M+H]^+$.

Пример 14.



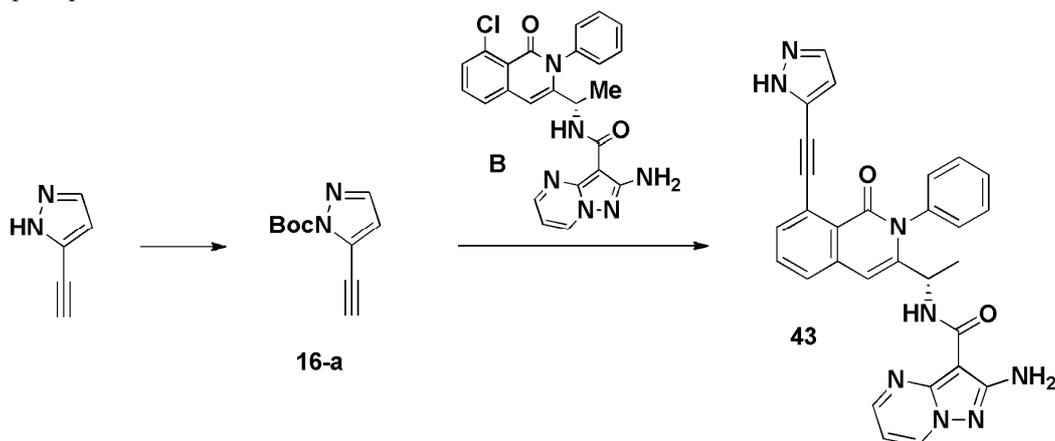
Соединение 33 получали из соединения 14-а с использованием условий, аналогичных используемым в Примере 13. ESI-MS m/z : 542,4 $[M+H]^+$.

Пример 15.



Соединение 34 (0,47 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ацетоне (5 мл) и воде (4 мл). Добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (25 мол.%), и мутную смесь нагревали до 50°C. Смеси затем давали охладиться, после чего большую часть растворителя удаляли под вакуумом. Остаток разделяли между метилен хлоридом и насыщенным бикарбонатом натрия. Органический слой отделяли и адсорбировали на SiO₂ (3 г), после чего очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO, колонка 24 г Si, градиент 25-100% этил ацетат/гексаны), получая желаемый альдегид 36. ESI-MS m/z : 477,2 $[M+H]^+$.

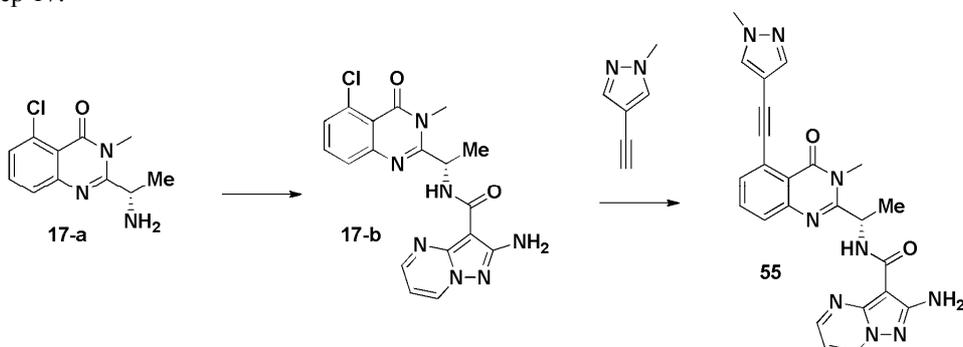
Пример 16.



5-Этинил-1H-пиразол (1,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в метилен хлориде (10 мл). Затем добавляли триэтиламин (3,0 экв.) и Вос ангидрид (1,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (100 мл), и смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли, и водный слой промывали водой (2×20 мл). Органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали, получая алкин 16-а, который использовали непосредственно на следующей стадии.

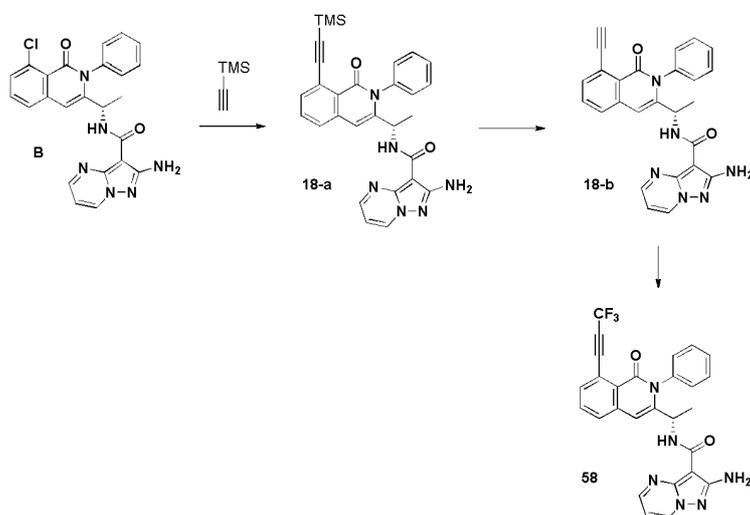
В герметичную колбу (15 мл) под потоком N_2 загружали соединение В (0,22 ммоль, 1,0 экв.), X-Phos (45 мол.%), дихлорбис(ацетонитрил)Pd (15 мол.%) и карбонат цезия (1,1 экв.). Добавляли пропионитрил (3 мл), и раствор барботировали Ag в течение 1 мин. Затем добавляли алкин 16-а (2,5 экв.), затем Вос ангидрид (1,0 экв.), и реакционную смесь изолировали и нагревали до $100^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в метилен хлориде (3 мл), после чего добавляли трифторуксусную кислоту (800 мкл), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали на силикагеле и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 0-30% метанол/метилен хлорид), получая соединение 43. ESI-MS m/z : 515,4 $[M+H]^+$.

Пример 17.



Соединение 17-а было получено согласно Способу F. Его затем превращали в соединение 55 способом, аналогичным используемому для соединения 21 в Примере 9. ESI-MS m/z : 468,3 $[M+H]^+$.

Пример 18.

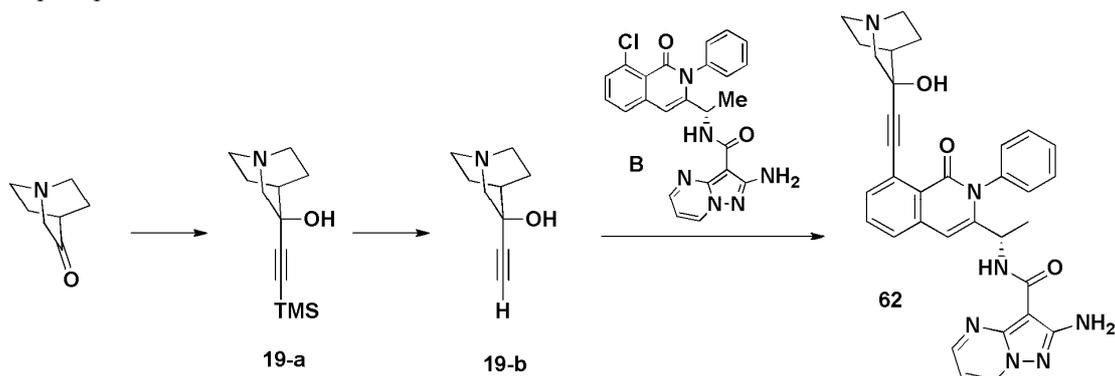


В герметичную пробирку (30 мл) загружали соединение В (0,69 ммоль, 1,0 экв.), дихлорбис(ацетонитрил)палладий (10 мол.%), X-Phos (30 мол.%) и карбонат цезия (1,5 экв.). Добавляли ацетонитрил (10 мл) с последующим добавлением этинилтриметилсилана (0,4 мл), и смесь очищали Ag в течение 1 мин. Реакционную смесь затем закупоривали и нагревали в масляной бане до 85°C. Через 45 мин добавляли дополнительную аликвоту этинилтриметилсилана (1,0 мл) и нагревали до 75°C в течение 14 ч, после чего анализ LC/MS показал отсутствие исходного материала. Смесь фильтровали и концентрировали на силикагеле, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Combiflash, 12 г колонка, градиент 0-5% метанол/метилен хлорид), получая соединение 18-а.

Соединение 18-а (0,57 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл). Добавляли раствор TBAF в тетрагидрофуране (0,8 мл, 1,0 М), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего продукт с удаленной защитной группой наблюдали как желаемый пик анализом LC/MS. Раствор концентрировали на силикагеле и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (Combiflash, 12 г колонка, градиент 0-5% метанол/метилен хлорид), получая соединение 18-б.

В термостат RBF с магнитной мешалкой загружали CuI (0,34 ммоль, 1,0 экв.), 1,10-фенантролин (1,0 экв.) и KF (1,0 экв.). Добавляли сухой N,N-диметилформамид (2 мл), и смесь перемешивали в течение 15 мин в атмосфере воздуха. Затем добавляли триметил(трифторметил)силан (5,0 экв.), и смесь нагревали до 100°C под воздушной атмосферой. Раствор соединения 18-б (1,0 экв. в 2 мл N,N-диметилформамид) добавляли в течение 4 ч с использованием шприцевого насоса. После завершения добавления соединения 18-б реакционную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч при 100°C. В этот момент времени реакционной смеси давали охладиться, после чего добавляли воду (100 мл), и смесь была экстрагирована метилен хлоридом (3х). Объединенные органические фракции промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали на силикагеле, после чего материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Combiflash, 4 г колонка, градиент 0-10% метанол/метилен хлорид). Сырой материал далее очищали ВЭЖХ с обратной фазой (Interchim, градиент 0-10% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты, получая желаемый алкин 58. ESI-MS m/z: 517,5 [M+H]⁺.

Пример 19.



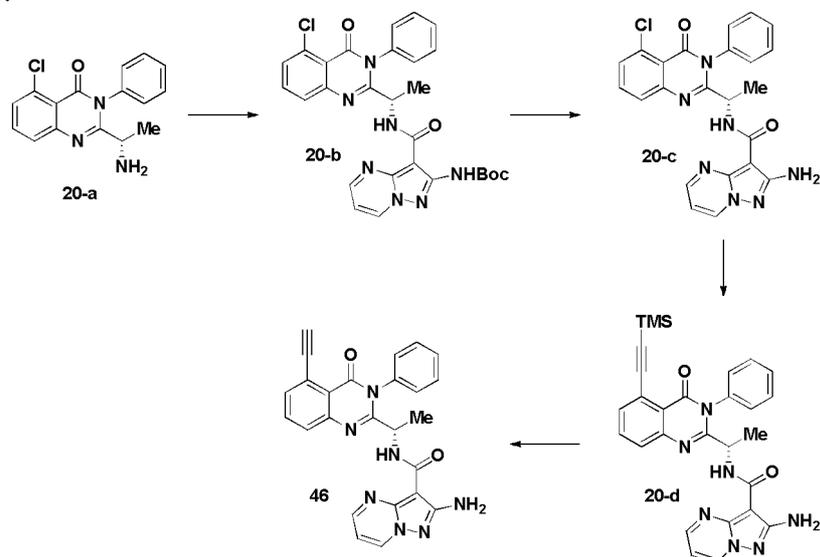
3-Хинуклидон гидрохлорид (9,6 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в метилен хлориде (30 мл) и добавляли раствор карбоната калия (1,0 М, 16 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего собирали органические фракции, и водный слой промывали метилен хлоридом (3×20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая соответствующее свободное основание.

Раствор этинилтриметилсилана (10,6 ммоль, 1,1 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до -10°C. n-бутил литий (2,5 М в THF, 1,15 экв.) добавляли за 7 минут. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин, после чего охлаждали до -78°C. 3-хинуклидон (1,0 экв. в 20 мл THF) добавляли к колбе в течение 20 мин, перемешивали в течение 15 дополнительных минут, после чего удаляли охлаждающую ванну, и реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 15 ч. Смесь затем гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×25 мл). Объединенные органические слои затем промывали водой (1×20 мл) и солевым раствором (1×20 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получая 19-а, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Соединение 19-а (7,7 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в метаноле (17 мл) и обрабатывали карбонатом калия (1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего фильтровали через целит, промывали 10%-ном метанолом в метилен хлориде. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении на половину объема и фильтровали снова, после чего их концентрировали полностью при пониженном давлении. Материал затем повторно растворяли в хлороформе (30 мл) и промывали 50% насыщенным солевым раствором (10 мл). Водный слой экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединенные органические слои затем промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 19-б. Термостат высушивали, в герметичную пробирку загружали дихлорбис(ацетонитрил)палладий

(15 мол.%), X-Phos (45 мол.%) и карбонат цезия (1,2 экв.), затем пропионитрил (5 мл). Добавляли соединение В (0,22 ммоль, 1,0 экв.), и реакционную смесь дегазировали Ag в течение 15 мин. Алкин 19-b (3,0 экв.) добавляли в форме твердого вещества, и смесь очищали в течение еще 1 мин Ag. Колбу затем изолировали и нагревали до 100°C в течение 2,5 ч, после чего анализ LC/MS показал отсутствие исходного материала. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и адсорбировали на смесь Si-триамина и силикагеля в отношении 1:4 (1,5 г), после чего очищали, используя флэш-хроматографию на силикагеле (Interchim, 12 г Si колонка, градиент 0-20% 1M аммиака в метаноле/метиле хлориде), получая желаемое соединение 62. ESI-MS m/z : 574,6 $[M+H]^+$.

Пример 20.

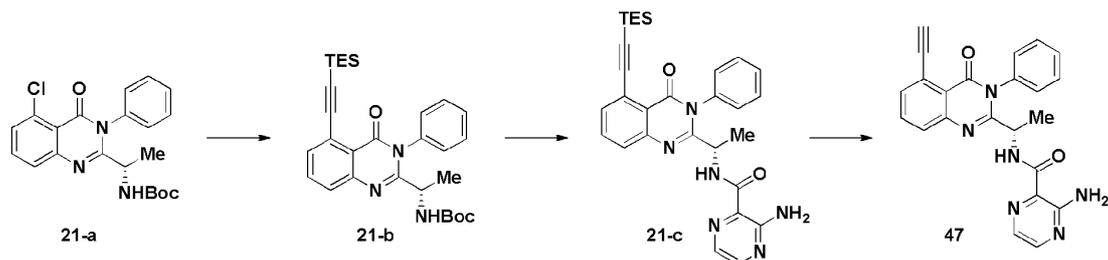


Соединение 20-а было получено согласно Способу F. Затем его подвергали сочетанию с 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислотой согласно Способу D, получая соединение 20-б. Группу Boc удаляли в стандартных условиях, используя трифторуксусную кислоту согласно следующей процедуре: Соединение 20-б растворяли в 0,06 М метиле хлорида. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (40 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь затем вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали метиле хлоридом (2х). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая соединение 20-с, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Затем в ампулу загружали соединение 20-с (0,25 ммоль, 1,0 экв.), карбонат цезия (3,0 экв.), $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (30 мол.%), X-Phos (15 мол.%), пропионитрил (3 мл) и ДМСО (0,5 мл). Смесь барботировали Аргонем в течение 10 мин, после чего добавляли TMS-ацетилен (4,0 экв.), и реакционную смесь изолировали и нагревали до 100°C в течение 2 ч, пока анализ LC/MS не показал отсутствие исходного материала. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом и солевым раствором. Водный слой промывали этилацетатом (1х). Объединенные органические фракции высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырое соединение 20-д, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Соединение 20-д (0,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), после чего 1M TBAF в тетрагидрофуране (4,0 экв., 989 мкл). Через 15 мин ВЭЖХ показала отсутствие исходного материала. Сырую реакционную смесь затем разделяли между метиле хлоридом и водой. Водный слой сначала экстрагировали метиле хлоридом (2х) и затем разбавляли 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом (2х). Все органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой материал, который сначала очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Interchim Si-25g HP silicycle, градиент 30-100% этил ацетат/гексаны), получая материал, который далее очищали ВЭЖХ (30-90% метанола/0,1% трифторуксусной кислоты в воде), получая соединение 46. ESI-MS m/z : 450,3 $[M+H]^+$.

Пример 21.

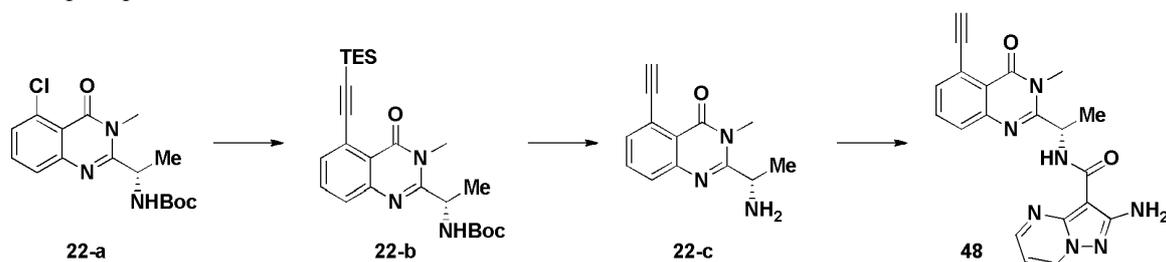


Соединение 21-а было получено согласно Способу F. Затем его подвергали сочетанию с TES-

ацетиленом согласно следующей процедуре: в ампулу затем загружали соединение 21-а (0,48 ммоль, 1,0 экв.), карбонат цезия (2,6 экв.), PdCl₂ (CH₃CN)₂ (10 мол.%), X-Phos (30 мол.%) и ацетонитрил (2 мл). Смесь барботировали Аргоном в течение 10 мин, после чего добавляли TES-ацетилен (1,3 экв.), и реакционную смесь изолировали и нагревали до 90°C в течение 2 ч, пока анализ LC/MS не показал отсутствие исходного материала. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом и солевым раствором. Водный слой промывали этилацетатом (1х). Объединенные органические фракции высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырое соединение 21-б, которое очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (Interchim Si-25g HP silicycle, градиент 30-100 этил ацетат/гексаны).

Соединение 21-б затем подвергали удалению группы Boc и сочетанию с 3-аминопиразин-2-карбоновой кислотой, используя Способ D, получая соединение 21-с. Соединение 21-с (0,11 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и обрабатывали 1М TBAF в тетрагидрофуране (3,0 экв., 320 мкл). Через 35 мин анализ LC/MS показал отсутствие исходного материала. Сырую смесь концентрировали, предварительно адсорбировали на силикагель и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (Interchim Si-12g HP silicycle, градиент 40-100 этил ацетат/гексаны), получая соединение 47 как желаемый продукт. ESI-MS m/z: 411,3 [M+H]⁺.

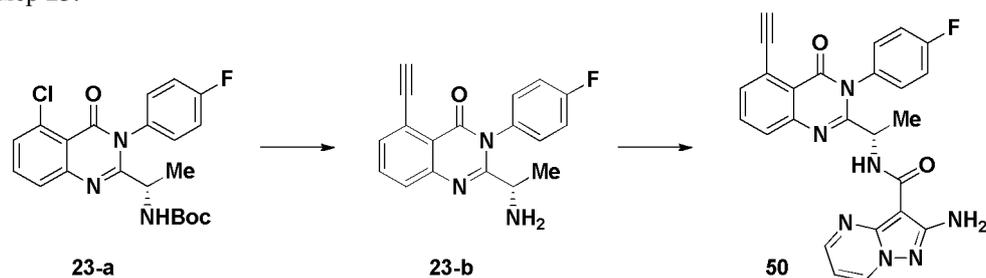
Пример 22.



Соединение 22-а было получено согласно Способу F. В 2-горлую ампулу загружали соединение 22-а (0,59 ммоль, 1,0 экв.), карбонат цезия (2,6 экв.), PdCl₂ (CH₃CN)₂ (10 мол.%), X-Phos (30 мол.%) и пропониитрил (2 мл). Смесь барботировали Аргоном в течение 25 мин, после чего добавляли TES-ацетилен (2,0 экв.), и реакционную смесь изолировали и нагревали до 90°C в течение 3 ч, пока анализ LC/MS не показал отсутствие исходного материала. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом и солевым раствором. Водный слой промывали этилацетатом (1х). Объединенные органические фракции высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырое соединение 32, которое очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (Interchim Si-25g HP silicycle, градиент 0-30 этил ацетат/гексаны), получая желаемый материал.

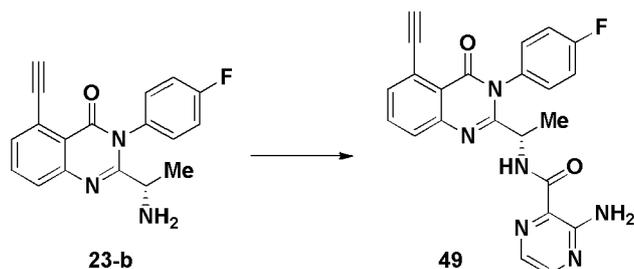
Группу TES удаляли, и затем удаляли группу Boc, получая амин 22-б. Затем его подвергали сочетанию с 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислотой, используя Способ D, с последующим удалением защитной группы Boc, получая желаемое соединение 48. ESI-MS m/z: 388.0 [M+H]⁺.

Пример 23.



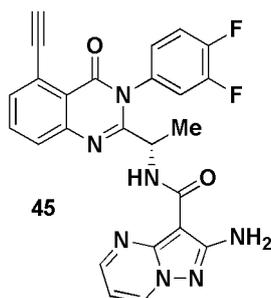
Соединение 23-а было получено согласно Способу F. Затем его превращали в амин. Затем его подвергали сочетанию с 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислотой, используя Способ D, с последующим удалением защитной группы Boc, получая желаемое соединение 50. ESI-MS m/z: 478.0 [M+H]⁺.

Пример 24.



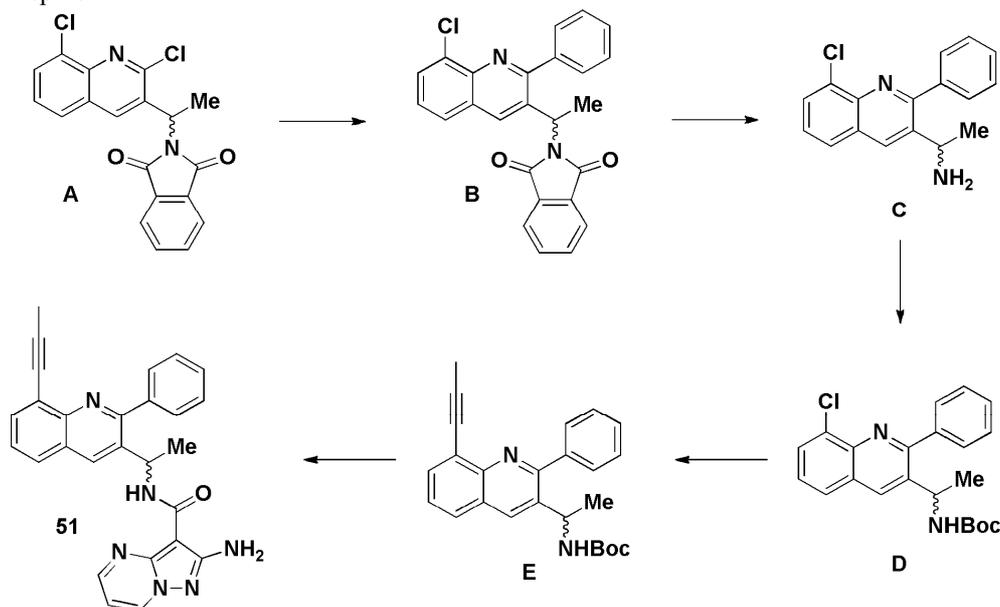
Соединение 23-b подвергали сочетанию с 3-аминопиразин-2-карбоновой кислотой с использованием Способа D, чтобы получить соединение 49. ESI-MS m/z: 429,0 [M+H]⁺.

Пример 25



Соединение 45 получали способом, аналогичным используемому для соединения 49, используя 3,4-дифторанилин вместо 4-фторанилина и используя 2-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту вместо 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты. ESI-MS m/z: 486,1 [M+H]⁺.

Пример 26.



Соединение A было получено согласно WO 2008118468.

Смесь хлорида (0,93 ммоль, 1,0 экв.), фенолборонной кислоты (1,5 экв.), Pd(PPh₃)₄ (5 мол. %) и карбоната натрия (2 экв.) в смеси диоксан/вода (4/1 об./об., 65 мл) затем дегазировали Ag в течение 10 мин. Полученную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 3 ч. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры, разделяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу отделяли, высушивали сульфатом натрия, предварительно адсорбировали на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата и гексанов, получая соединение B. ESI-MS m/z: 413,3 [M+H]⁺.

Смесь фталимида B (0,56 ммоль, 1,0 экв.) и гидразина (20 экв.) в метаноле (10 мл) нагревали до 75°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали, повторно суспендировали в метилен хлориде и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха, получая соединение C. ESI-MS m/z: 283,3 [M+H]⁺.

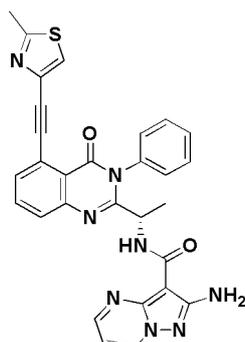
Соединение C (1,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и добавляли основание Хунига (2,0 экв.) и Boc ангидрид (1,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 ч, после чего анализ ВЭЖХ показал отсутствие исходного материала. Реакцию затем выливали в солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и предварительно адсорбировали на силикагель (2 г). Остаток затем очищали, используя флэш-хроматографию на силикагеле (Interchim, Si-25g, градиент 10-30% этил ацетат/гексаны), получая соединение D. ESI-MS m/z : 383,1 $[M+H]^+$.

Соединение D (0,52 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к 25 мл содержащей RBF суспензии $PdCl_2 (MeCN)_2$ (15 мол.%), X-Phos (45 мол.%) и карбоната цезия (3,0 экв.) в пропионитриле (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин, после чего добавляли TMS-пропаргилсилан (3,0 экв.). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с последующим нагреванием до $95^\circ C$ в течение 1 ч. Анализ LC/MS показал преобразование исходного материала в первичное соединение E, после чего реакционной смеси давали охладиться. Затем ее разделяли между этилацетатом и водой на делительной воронке. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (1x). Объединенные органические слои высушивали сульфатом натрия и предварительно адсорбировали на силикагель (2 г). Полученный материал очищали, используя флэш-хроматографию на силикагеле (ISCO, 25 г колонка, градиент 10-30% этил ацетат/гексаны), чтобы получить алкин E. ESI-MS m/z : 387,1 $[M+H]^+$.

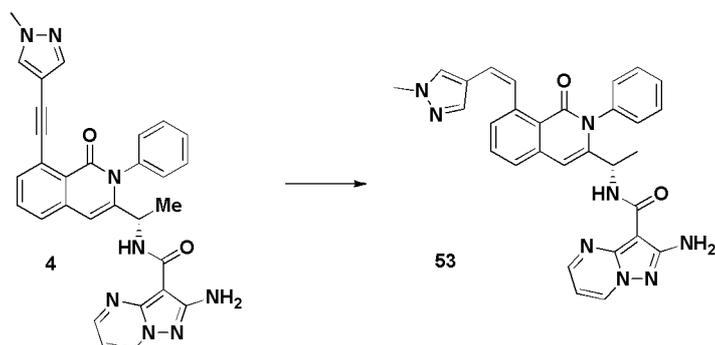
Соединением E затем подвергали удалению защитной группы. Все согласно следующей процедуре: Соединение E (0,19 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в метилен хлориде (4 мл) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, после чего анализ ВЭЖХ показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали метилен хлоридом. Органический слой концентрировали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный амин затем превращали в соединение 51 с использованием процедур, аналогичных используемым для преобразования соединения A в B в Примере 1. ESI-MS m/z : 447,1 $[M+H]^+$.

Пример 27.



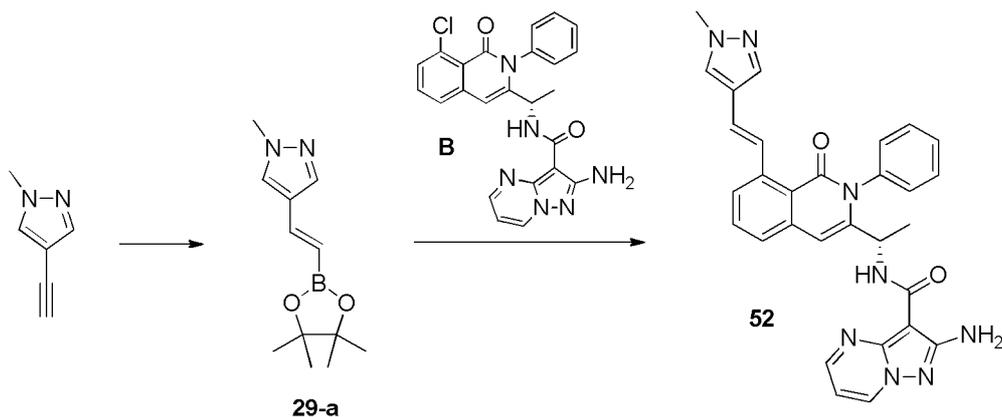
Соединение 63 получали способом, аналогичным используемому для соединения 4 в Примере 1, за исключением того, что соединение AA1 использовали в качестве исходного материала. ESI-MS m/z : 547,2 $[M+H]^+$.

Пример 28.



Соединение 4 (0,12 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси этанола и этилацетата (20 мл, 3:1 об./об.). Добавляли палладий на углероде (19 мг, 10% Pd), и реакционную смесь помещали в атмосферу H_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 41 ч, после чего фильтровали через фильтровальный диск, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Combiflash, 4 г Si колонка, градиент 0-5% метанол/метилен хлорид), получая алкен 53. ESI-MS m/z : 531,6 $[M+H]^+$.

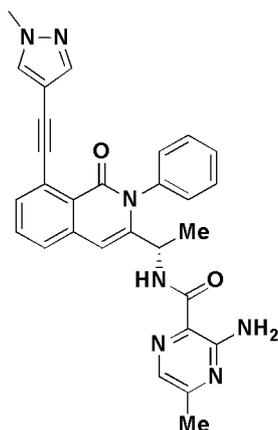
Пример 29.



4-этинил-1-метил-1Н-пиразол (1,8 ммоль, 1,0 экв.) и пинаколборан (5,0 экв.) объединяли в толуоле (8 мл) в RBF в атмосфере Ar. Добавляли карбонилхлоридотрис(трифенилфосфин)рутений (II) (10 мол.%), и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1,5 ч, после чего анализ LC/MS показал отсутствие исходного материала. Растворитель выпаривали, и сырой остаток переносили на делительную воронку с этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, концентрировали и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 10-40% этилацетат/гексаны), получая алкен 29-а.

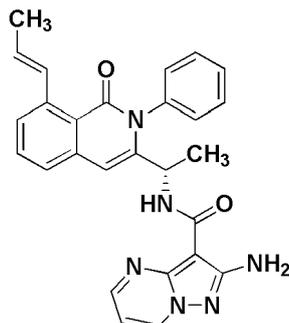
Соединение В (0,22 ммоль, 1,0 экв.), PdCl₂ (Amphos)₂ (10 мол.%) и карбонат натрия (2,0 экв.) заполняли в ампулу на 4 мл в атмосфере Ar. Добавляли раствор соединения 29-а в смеси диоксан/вода (1,5 экв., 2 мл растворителя, 4:1 об./об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин в атмосфере Ar, после чего нагревали до 85°C в течение 1 ч. Реакционной смеси затем давали охладиться, разбавляли метилен хлоридом (15 мл) и промывали водой (15 мл). Водный слой затем промывали дополнительным количеством метилен хлорида (2×15 мл). Органические слои объединяли и затем промывали водой (30 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая сырой материал, который сначала очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Interchim Si-12g, градиент 0-5% метанол/метилен хлорид) с последующей очисткой, используя ВЭЖХ с обратной фазой (колонка Interchim C18-Sunfire, ацетонитрил/вода/0,1% муравьиной кислоты), получая соединение 52. ESI-MS m/z: 531,4 [M+H]⁺.

Пример 30.



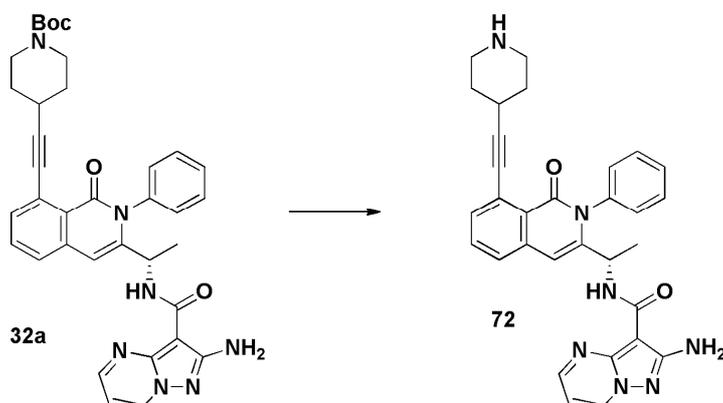
Соединение 68 получали согласно способам, описанным здесь. ESI-MS m/z: 504,2 [M+H]⁺.

Пример 31.



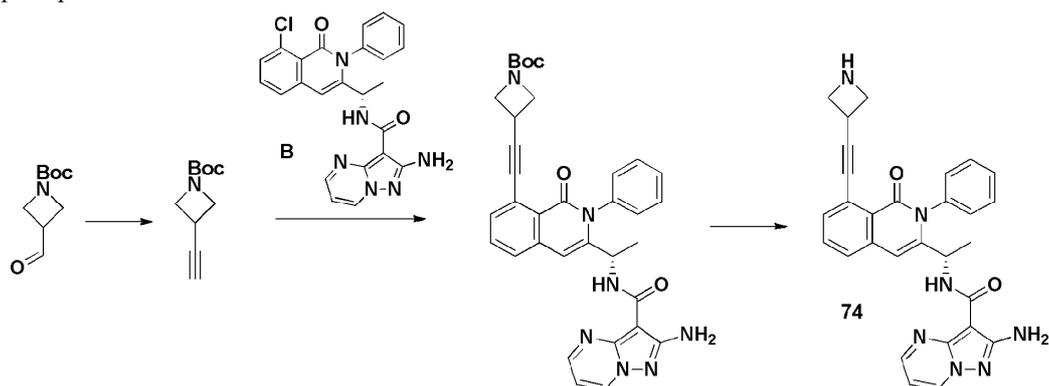
Соединение В и транс-1-пропен-1-илбороновую кислоту подвергали реакции сочетания, используя условия присоединения Suzuki, аналогичные используемым в Примере 29, получая соединение 70. ESI-MS m/z : 465,2 $[M+H]^+$.

Пример 32.



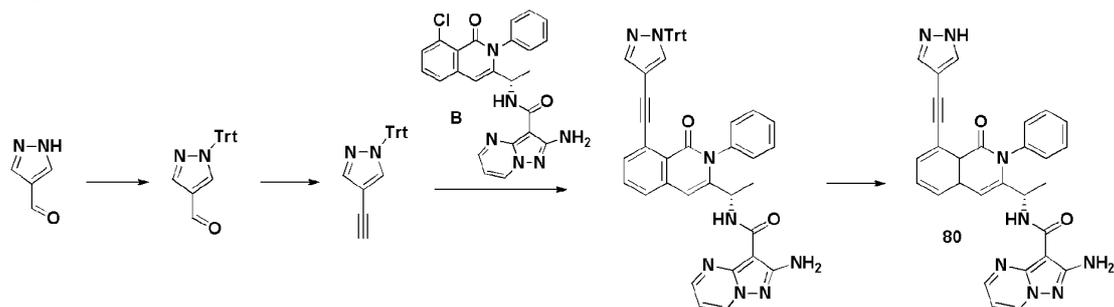
Соединение В и трет-бутиловый эфир 4-этилпиперидин-1-карбоновой кислоты подвергали реакции сочетания, используя условия присоединения Sonogashira, описанные в Примере 1, получая соединение 32а. Соединение 32а затем растворяли в метилен хлориде (,007 М) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали избытком насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный остаток выделяли вакуумной фильтрацией и промывали избытком воды, получая соединение 72. ESI-MS m/z : 532,6 $[M+H]^+$.

Пример 33.



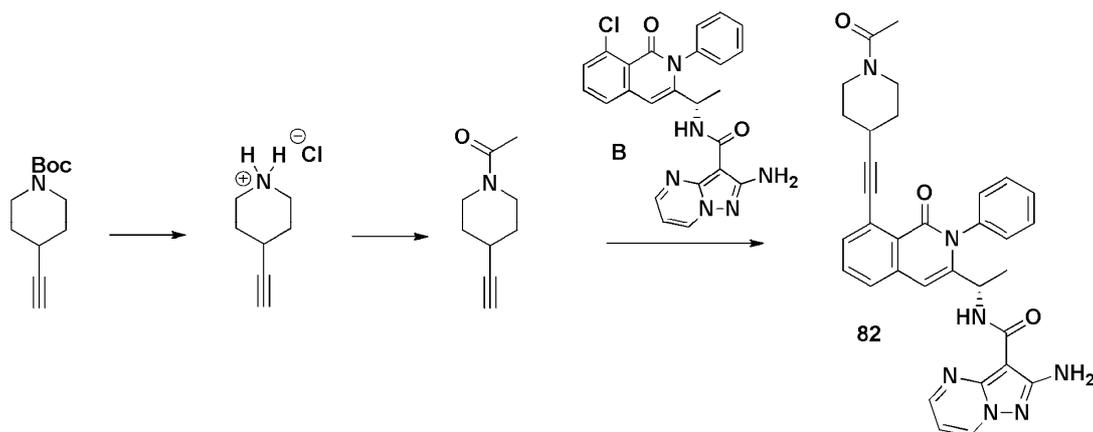
Соединение 74 получали в 3 стадии согласно следующим процедурам: трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат превращали в трет-бутил-3-этилазетидин-1-карбоксилат согласно Способу J. Затем его подвергали сочетанию с соединением В и затем удалению защитной группы способом, аналогичным используемому для синтеза Соединения 72 в Примере 32. ESI-MS m/z : 504,5 $[M+H]^+$.

Пример 34.



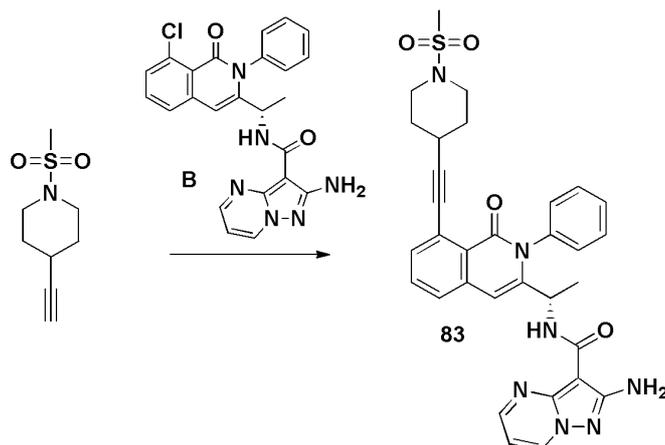
Соединение 80 получали в 4 стадии из 1H-пиразол-4-карбальдегида согласно следующим процедурам: 1H-пиразол-4-карбальдегид (2,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 20 мл метилен хлорида с последующим добавлением триэтиламина (3,0 экв.) и тритил хлорида (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч после гашения водой (1 мл) и экстракции метилен хлоридом. Органические слои концентрировали и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 0-30% метанол/метилен хлорид с 0,5% триэтиламина). 1-тритил-1H-пиразол-4-карбальдегид затем превращали в его соответствующий алкин с использованием Способа J, после чего его подвергали сочетанию с соединением В с использованием условий сочетания, аналогичных используемым в Примере 1. Полученное соединение затем подвергали удалению защитной группы в стандартных условиях удаления защитной группы с использованием трифторуксусной кислоты в метилен хлориде, после чего концентрировали и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO, градиент 0-5% метанол/метилен хлорид с 0,05% триэтиламина), и затем повторно очищали с использованием ВЭЖХ с обратной фазой (колонка Interchim C18-Sunfire, градиент ацетонитрил/вода с 0,01% муравьиной кислоты), получая соединение 80. ESI-MS m/z : 515,0 $[M+H]^+$.

Пример 35.



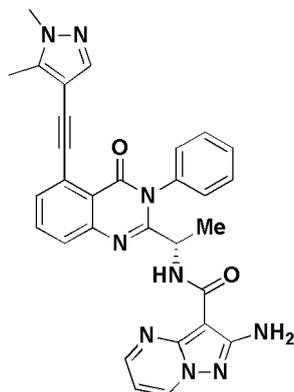
Соединение 82 получали в 3 стадии согласно следующим процедурам: N-Boc-4-этинилпиперидин (3,8 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и добавляли HCl в диоксане (4M, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли 10 мл диоксана и повторно упаривали при пониженном давлении. Затем добавляли простой диэтиловый эфир (20 мл), и смесь повторно упаривали, получая соль HCl, которую использовали непосредственно на следующей стадии. Суспензию соли HCl (1,05 ммоль, 1,0 экв.) в метилен хлориде (1 мл) охлаждали до 0-5°C в ванне со льдом. Добавляли основание Хунига (3,0 экв.) и затем, после минутного перемешивания, добавляли уксусный ангидрид (2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего анализ TLC показал отсутствие исходного материала. Реакционную смесь затем разбавляли метилен хлоридом (5 мл), промывали 5%-й лимонной кислотой (1×2 мл), водой (1×2 мл), высушивали над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали, используя флэш-хроматографию на силикагеле (ISCO, 4 г колонка, 0-50% этил ацетата в метилен хлориде), получая N-ацетил-4-этинилпиперидин, который непосредственно подвергали сочетанию с соединением В с использованием условий сочетания Sonogashira, аналогичных используемым в примере 1, получая соединение 82. ESI-MS m/z : 574,5 $[M+H]^+$.

Пример 36.



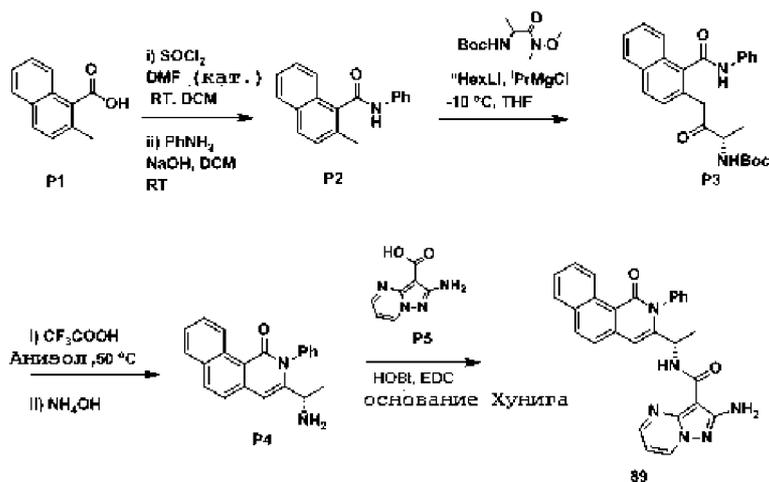
Суспензию 4-этинил пиперидин HCl (1,1 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в метилен хлориде (1 мл) и охлаждали до 0-5°C в ванне со льдом. Добавляли основание Хунига (3,0 экв.) и затем, после минутного перемешивания, добавляли метансульфонил хлорид (2,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего анализ LC/MS показал отсутствие исходного материала. Смесь затем разбавляли метилен хлоридом (5 мл), промывали 5%-й лимонной кислотой (1×2 мл), водой (1×2 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой остаток очищали, используя флэш-хроматографию на силикагеле (ISCO, 12 г Si колонка, градиент 0-10% этил ацетат/метилен хлорид), получая N-метансульфонамид-4-этинилпиперидин, который непосредственно подвергали сочетанию с соединением В с использованием условий сочетания Sonogashira, аналогичных используемым в примере 1, получая соединение 83. ESI-MS m/z: 610,6 [M+H]⁺.

Пример 37.



Соединение 88 получали способом, аналогичным используемому для соединения 21 в примере 9, за исключением того, что 4-этинил-1,5-диметил-1H-пиразол использовали вместо 4-этинил-1-метил-1H-пиразола. Суспензию (S)-2-амино-N-(1-(5-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидро-хиназолин-2-ил)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (146 мг, 0,317 ммоль), карбоната Цезия (198 мг, 0,608 ммоль, 2 экв.), дихлорбис(ацетонитрил)палладия (II) (15 мг, 0,058 ммоль, 0,2 экв.) и Xphos (87 мг, 0,182, 0,6 экв.) в пропониитриле (2 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин. К смеси добавляли 4-этинил-1,5-диметил-1H-пиразол (73 мг, 0,6 ммоль, 2 экв.), нагревали до 95°C и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент DCM и MeOH, получая (S)-2-амино-N-(1-(5-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)этинил)-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида. ESI-MS m/z: 544,2 [M+H]⁺.

Пример 38.



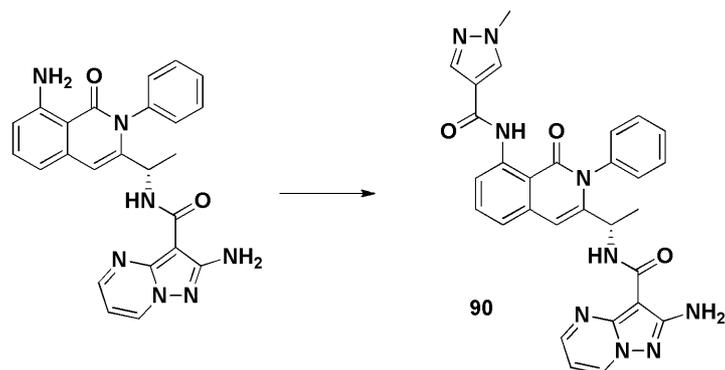
К перемешиваемой смеси 2-метил-1-нафтойной кислоты (2,5 г, 13,4 ммоль) и DMF (0,67 мл) в безводном хлороформе добавляли тионил хлорид (1 мл, 13,6 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворители выпаривали, растворяли в 10 мл DCM и добавляли к бифазной смеси анилина (2,5 мл, 27 ммоль) в 40 мл DCM и 40 мл 1М водного раствора гидроксида натрия. Смесь перемешивали в течение 30 мин, водный слой экстрагировали DCM (3×20 мл), промывали холодной 1М HCl (20 мл), водой (3×20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали, и растворители выпаривали при пониженном давлении, и сырое твердое вещество (3,68 г, 92%) повторно кристаллизовали из смеси DCM-гексаны, получая 1,57 г чистого амида P2. M+H 262,23; M-H 260,23. К перемешиваемой смеси амида P2 (1,05 г, 1 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (8 мл) при -10°C в атмосфере аргона, раствор гексилития в гексанах (3,93 мл, 9,04 моль, 2,25 экв.) добавляли по каплям за 8 мин, поддерживая внутреннюю температуру от -10°C до -7°C. Полученную смесь затем перемешивали при -10°C в течение 30 мин.

К перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-1-(метокси(метил)амино)-1-оксoproпан-2-илкарбата (1,12 г, 4,82 ммоль, 1,2 экв.) в безводном THF (8 мл) при -10°C в атмосфере аргона раствор изопропилмагний хлорида в THF (2,53 мл, 5,06 ммоль, 1,26 экв.) добавляли по каплям за 7 мин, поддерживая внутреннюю температуру от -10°C до -7°C. Полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. Этот раствор затем медленно добавляли к вышеупомянутой реакционной смеси, поддерживая внутреннюю температуру от -10°C до -13°C. Полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч и затем давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли в бифазную смесь 20 мл 1М лимонной кислоты и 30 мл этил ацетата при температуре от -5°C до 0°C. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), промывали водой и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, растворители удаляли в вакууме, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 0-50% EtOAc-гексаны), получая 1,353 г P3 в форме твердого вещества. M+H 432,42; M-H 431,43.

Раствор 3 (1,1 г, 2,54 ммоль) в 9 мл анизол обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,52 мл, 20,3 ммоль), и смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали, обрабатывали 25 мл МТВЕ, осажденные твердые вещества отфильтровывали, промывали МТВЕ (3×10 мл) и высушивали, получая 1,07 г (2,5 ммоль) соль TFA P4 в форме твердого вещества.

200 мг соли TFA 4 (0,467 ммоль) суспендировали в 6 мл DCM, обрабатывали водным раствором гидроксида аммония (2 мл, ~6%) в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали DCM (2×5 мл), промывали водой (5 мл), высушивали, и растворители выпаривали в вакууме, получая 149 мг (0,467 ммоль) сырого P4. Сырой P4 (120 мг, 0,382 ммоль), 2-аминопиразоло [1,5-а]пиримидинкарбоновую кислоту (75 мг, 0,42 ммоль), HOBT (70 мг, 0,46 ммоль), EDC (91 мг, 0,48 ммоль) и основание Хунига (0,27 мл, 1,53 ммоль) в 3 мл DMF перемешивали в течение 19 ч. Смесь медленно разбавляли 6 мл метанола, нагревали до 50°C и охлаждали до комнатной температуры. Осажденные твердые вещества собирали, промывали метанолом и высушивали, получая 89 в форме твердого вещества (154 мг). ESI-MS m/z: 475,46 [M+H]⁺

Пример 39.



Соединение 90 получали согласно способам формирования амида, известным в данной области техники. ESI-MS m/z : 548,31 $[M+H]^+$.

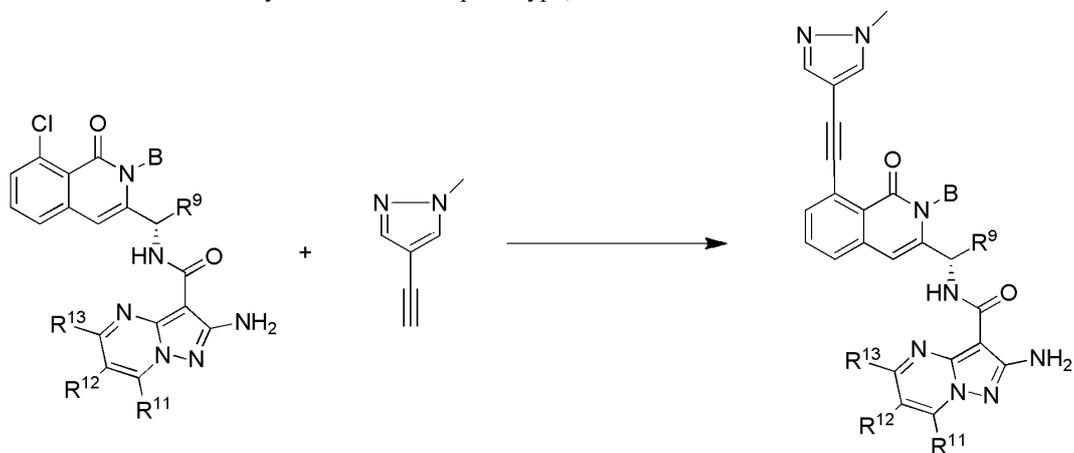
Пример 40.

Получали Соединения 91 и 92.

Соединение No.	Структура	ESI-MS m/z
Соединение 91		547,25 $[M+H]^+$
Соединение 92		531,31 $[M+H]^+$

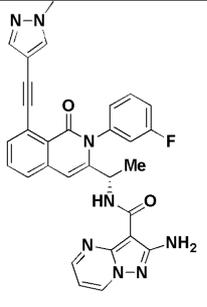
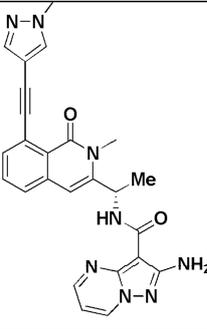
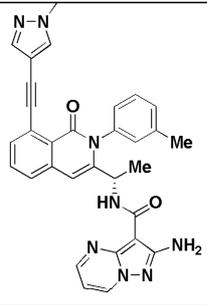
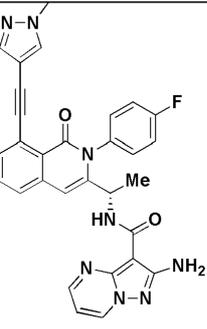
Пример 41.

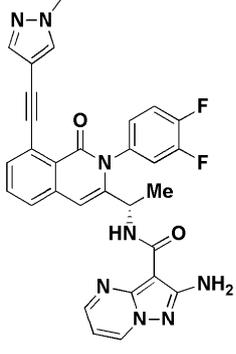
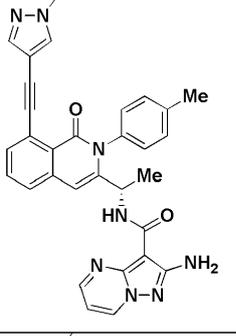
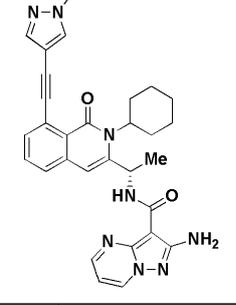
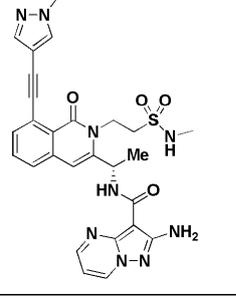
Соединения 93-108 получали согласно процедуре, описанной ниже.

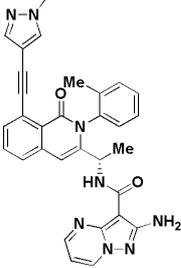
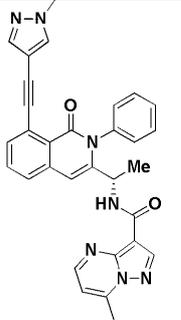
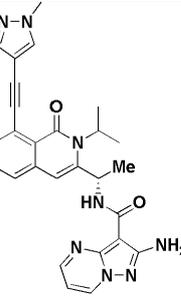
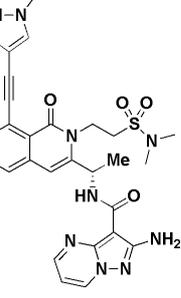


Суспензию арил хлорида (0,03-0,06 ммоль), карбоната цезия (1,2 экв.), дихлор-бис(ацетонитрил)палладия (II) (0,05 экв.) и Xphos (0,15 экв.) в ацетонитриле (2 мл) барботировали аргонном в течение 5 мин. К смеси добавляли 4-этинил-1-метил-1H-пиразол (2 экв.), нагревали до 75°C и перемешивали в течение 6 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разделяли между

этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на полупрепаративной ВЭЖХ (C-18) с использованием градиента ACN/вода/муравьиная кислота (от 9,9/90/0,1% до 49,9/50/0,1%), получая желаемое соединение (подтвержденное LCM).

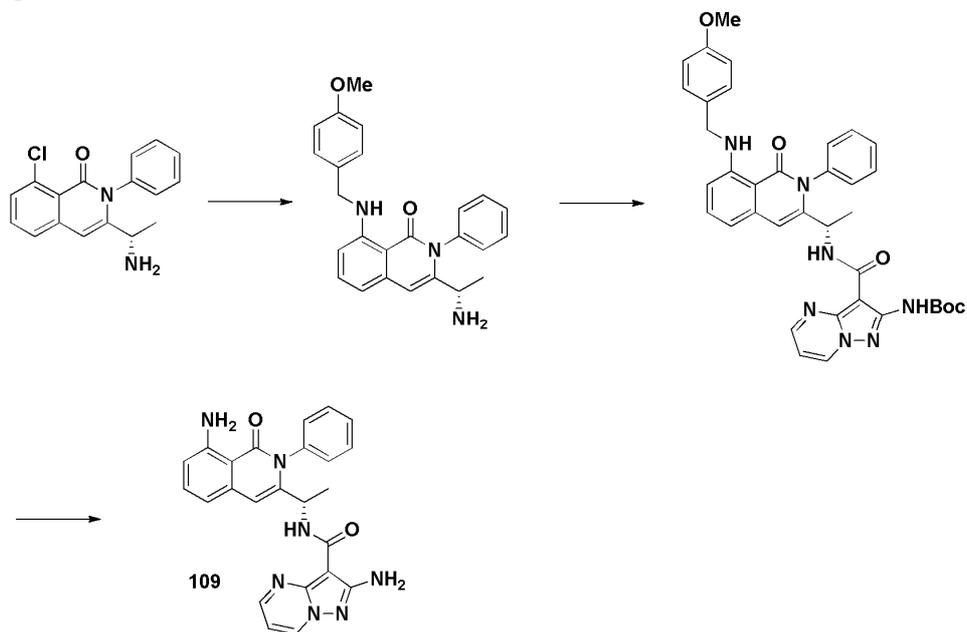
Соединение No.	Структура	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
93		547, 2
94		467, 2
95		543, 2
96		547, 2

97		565, 2
98		543, 2
99		535, 3
100		574, 2

101		543, 2
102		543, 2
103		495, 2
104		588, 2

105		543,3
106		543,3
107		515,2
108		557,3

Пример 42.



В совместимой с MW ампуле (S)-3-(1-аминоэтил)-8-хлор-2-фенилизохиолин-1(2H)-он (7 00 мг, 2,343 ммоль), (4-метоксифенил)метанамин (3,2 г, 23,4 ммоль, 20 экв.) и диизопропилэтиламин (1,6 мл, 9,4 ммоль, 4 экв.) растворяли в NMP (12 мл). Ампулу изолировали и нагревали до 180°C под MW облучением и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент DCM и MeOH, получая (S)-3-(1-аминоэтил)-8-(4-метоксибензил)амино)-2-фенилизохиолин-1(2H)-он. ESI-MS m/z: 400,1 [M+H]⁺. (S)-3-(1-аминоэтил)-8-(4-метоксибензил)амино)-2-фенилизохиолин-1(2H)-он (720 мг, 1,8 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (1,2 г, 4,31 ммоль, 2,4 экв.), HOBT (7 00 мг, 4,57 ммоль, 2,5 экв.) и EDC (800 мг, 4,17 ммоль, 2,3 экв.) суспендировали в DMF (30 мл). Реакционную смесь загружали диизопропилэтиламином (2 мл, 11,45 ммоль, 6,4 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент этил ацетата и гексанов, и растирали с MeOH, получая (S)-трет-бутил (3-((1-(8-(4-метоксибензил)амино)-1-оксо-2-фенил-1,2-дигидроизохиолин-3-ил)этил)карбамоил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)карбамат. ESI-MS m/z: 660,3 [M+H]⁺. (S)-трет-бутил(3-((1-(8-(4-метоксибензил)амино)-1-оксо-2-фенил-1,2-дигидроизохиолин-3-ил)этил)карбамоил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)карбамат (360 мг, 0,546 ммоль) и анизол (238 мкл, 2,183 ммоль, 4 экв.) растворяли TFA (2 мл) и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната. Органическую фазу высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент DCM. Остаток очищали на полупрепаративной ВЭЖХ (C-18) с использованием градиента ACN/вода/муравьиная кислота, получая (S)-2-амино-N-(1-(8-амино-1-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-изохиолин-3-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид. ESI-MS m/z: 440,2 [M+H]⁺.

Оценка биологической активности.

In vitro данные IC₅₀ для выбранных соединений

Соединение №.	PI3K α IC ₅₀	PI3K β IC ₅₀	PI3K δ IC ₅₀	PI3K γ IC ₅₀	Тест RAJI p110 δ IC ₅₀	Тест Raw264,7 p110 γ IC ₅₀	PI3K δ / (селективность) PI3K γ IC ₅₀	RAJI δ /(селективность) Raw264,7 γ IC ₅₀
1	D2	C2	B2	A3	A4	A5	X	X
2	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	Y
3	D2	D2	D2	D3	D4	B5	W	X
4	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
5	D2	D2	A2	D3	A4	A5	V	W
6	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	X
7	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
8	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W
9	C2	C2	C2	B3	B4	A5	X	Y
10	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
11	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
12	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
13	D2	C2	B2	A3	A4	A5	X	W
14	C2	C2	A2	A3	A4	A5	X	W
15	D2	D2	B2	A3	B4	A5	X	W
16	D2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	X
17	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
18	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
19	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
20	D2	D2	C2	A3	B4	A5	X	X
21	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
22	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
23	C2	C2	D2	D3	B4	A5	W	W
24	C2	C2	C2	D3	B4	A5	W	W
25	C2	C2	D2	C3	B4	A5	X	X
26	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
27	D2	D2	D2	B3	A4	A5	X	Y
28	D2	D2	D2	D3	B4	A5	W	X
29	D2	C2	C2	B3	A4	A5	X	W
30	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
31	D2	D2	D2	B3	B4	B5	X	W
32	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y

044635

33	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	W
34	D2	D2	D2	C3	C4	B5	X	X
35	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
36	C2	A2	C2	A3	B4	C5	X	W
37	D2	D2	D2	D3	D4	A5	W	Y
38	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
39	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
40	C2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
41	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
42	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	X
43	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
44	D2	C2	C2	D3	A4	B5	W	V
45	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	W
46	D2	C2	C2	A3	A4	A5	Y	W
47	C2	A2	A2	A3	H.O.	H.O.	V	H.O.
48	C2	B2	C2	C3	A4	A5	W	V
49	D2	C2	C2	A3	A4	A5	X	V
50	D2	D2	C2	A3	A4	A5	Y	W
51	D2	C2	C2	B3	A4	A5	W	W
52	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
53	D2	D2	D2	D3	C4	B5	W	X
54	C2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	W
55	C2	C2	D2	D3	C4	A5	W	X
56	D2	D2	D2	B3	B4	C5	X	V
57	D2	D2	D2	C3	B4	B5	W	W
58	D2	D2	D2	D3	C4	C5	W	V
59	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	X
60	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
61	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
62	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	V
63	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
64	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
65	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
66	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
67	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
68	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	W
69	D2	D2	D2	D3	H.O.	C5	W	H.O.
70	D2	D2	D2	B3	A4	A5	X	X
71	D2	D2	D2	E3	D4	H.O.	V	H.O.

72	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W
73	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	Y
74	D2	D2	C2	C3	D4	C5	W	W
75	D2	D2	D2	D3	D4	A5	W	Y
76	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
77	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
78	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	X
79	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
80	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
81	C2	C2	C2	A3	H.O.	H.O.	Y	H.O.
82	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	X
83	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	X
84	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	X
85	D2	D2	D2	C3	H.O.	H.O.	X	H.O.
86	D2	C2	C2	B3	H.O.	H.O.	X	H.O.
87	D2	D2	D2	E3	H.O.	H.O.	V	H.O.
88	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
89	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
90	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
91	D2	D2	D2	C3	B4	C5	W	W
92	D2	D2	C2	C3	B4	C5	W	V
93	D2	D2	D2	A3	H.O.	H.O.	Y	H.O.
94	C2	B2	D2	B3	H.O.	H.O.	X	H.O.
95	D2	D2	D2	B3	H.O.	H.O.	X	H.O.
96	C2	D2	D2	A3	H.O.	H.O.	Y	H.O.
97	D2	D2	D2	B3	H.O.	H.O.	X	H.O.
98	D2	D2	D2	B3	H.O.	H.O.	X	H.O.
99	D2	D2	D2	D3	H.O.	H.O.	X	H.O.
100	C2	C2	D2	A3	H.O.	H.O.	Y	H.O.
101	D2	D2	D2	A3	H.O.	H.O.	Y	H.O.
102	D2	D2	D2	B3	H.O.	H.O.	X	H.O.
103	D2	D2	D2	C3	H.O.	H.O.	X	H.O.
104	C2	C2	D2	A3	H.O.	H.O.	Y	H.O.
105	C2	D2	D2	A3	H.O.	H.O.	Y	H.O.
106	D2	C2	D2	A3	H.O.	H.O.	Y	H.O.
107	D2	D2	D2	D3	H.O.	H.O.	X	H.O.
108	D2	D2	D2	B3	H.O.	H.O.	X	H.O.
109	D2	C2	C2	A3	H.O.	H.O.	X	H.O.

Данные в табл. 2 закодированы следующим образом.

Для PI3K α , β , и δ IC ₅₀ :	Для PI3K γ IC ₅₀ :	Тест RAJI p110 δ IC ₅₀	Тест Raw264,7 p110 γ IC ₅₀
A2 = от 1 до <500 нМ	A3 = от 1 до <100 нМ	A4 = от 1 до <100 нМ	A5 = от 1 до <50 нМ
B2 = от 500 до <1000 нМ	B3 = от 100 до <500 нМ	B4 = от 100 до <500 нМ	B5 = от 50 до <100 нМ
C2 = от 1000 до <5000 нМ	C3 = от 500 до <1000 нМ	C4 = от 500 до <1000 нМ	C5 = от 100 до <10000 нМ
D2 = от 5000 до 10000 нМ	D3 = от 1000 до 5000 нМ	D4 = от 1000 до 10000 нМ	
	E3 =>5000 нМ		
δ /селективност ь γ IC ₅₀ :	Н.О. = не определено		
V = от 0,1 до 1			
W = от >1 до <10			
X = от 10 до <50			
Y = от 50 до <850			

Пример 222: PI3-киназный тест HTRF™.

Тестовый набор PI3-Kinase HTRF® (кат. № 33-016), приобретенный у Millipore Corporation, использовался для скринирования соединений по изобретению. В этом тесте использовали специфическое, высокоаффинное связывание домена гомологии плекстрина (PH) GRP1 с PIP3, продуктом PI3 Киназы Класса 1A или 1B, действующей на ее физиологический субстрат PIP2. Во время фазы детекции теста генерировали комплекс между GST-теговой областью PH и биотинилированной короткой цепью PIP3. Биотинилированный PIP3 и GST-теговая область PH рекрутировали флуорофоры (стрептавидин-аллофикоцианин и меченный европием анти-GST, соответственно), формируя архитектуру резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET), генерируя стабильный сигнал FRET с временным разрешением. Комплекс FRET разрушался конкурентным образом небитинилированным PIP3, продуктом, сформированным в тесте Киназы PI3.

Активность киназы PI3 α , β , γ или δ тестировали, используя тестовый набор PI3 Kinase HTRF® (No. по каталогу 33-016), приобретенный у Millipore Corporation. Очищенные рекомбинантные PI3K α (No. по каталогу 14-602-K), PI3K β (No. по каталогу 14-603-K), PI3K γ (No. по каталогу 14-558-K), и PI3K δ (No. по каталогу 14-604-K) получали от Millipore Corporation. Очищенный рекомбинантный фермент PI3K использовали для катализования фосфорилирования фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфата (PIP2, 10 мкМ) в фосфатидилинозитол 3,4,5-трисфосфат (PIP3) в присутствии 10 мкМ АТФ. Тест проводили в формате с 384 лунками и детектировали с использованием ридера Perkin Elmer Envision Xcite Multilabel Reader. Отношения эмиссии конвертировали в проценты ингибирования и импортировали в программное обеспечение GraphPad Prism. Концентрацию, необходимую для достижения ингибирования ферментной активности на 50% (IC₅₀), вычисляли, используя концентрации в пределах от 20 мкМ до 0,1 нМ (кривая из 12 точек). Величины IC₅₀ определяли, используя модель нелинейной регрессии, доступную в GraphPad Prism 5.

Пример 223: химическая стабильность.

Химическую стабильность одного или более соединений по изобретению определяли согласно стандартным процедурам, известным в данной области техники. Далее приведен в деталях пример процедуры установления химической стабильности соединения по изобретению. Буфер, по умолчанию используемый для тестирования химической стабильности, является буферизованным фосфатом соевым

раствором (PBS) с pH 7,4; могут использоваться другие подходящие буферы. Соединение по изобретению добавляли из 100 мкМ сток-раствора к аликвоте PBS (в двойном экземпляре), получая конечный объем теста 400 мкл, содержащий тестируемое соединение в количестве 5 мкМ и 1% ДМСО (для определения периода полужизни получали полный объем пробы 700 мкл). Реакционные смеси инкубировали, при взбалтывании, в течение 24 ч при 37°C; для определения периода полужизни образцы инкубировали в течение 0, 2, 4, 6 и 24 ч. Реакции остановлены, добавляя немедленно 100 мкл инкубационной смеси к 100 мкл ацетонитрила и интенсивно перемешивая в течение 5 мин. Образцы затем сохраняли при -20°C до анализа ВЭЖХ-MS/MS. Если желательно, контрольное соединение или референсное соединение, такое как хлорамбуцил (5 мкМ), проверяли одновременно с соединением по изобретению, поскольку это соединение в основном гидролизуется в течение 24 ч. Образцы анализировали (ОФ)ВЭЖХ-MS/MS, используя выбранный контроль реакции (SRM). Условия ВЭЖХ состоят из бинарной помпы LC с автоматической пипеткой, смешанного режима, колонки C12, 2×20 мм и программы градиента. Пиковые области, соответствующие анализируемым образцам, регистрировали ВЭЖХ-MS/MS. Отношение родительского соединения, остающегося после 24 ч, относительно количества, остающегося в нулевой момент времени, выраженный в виде процента, указывали как химическую стабильность. В случае определения периода полужизни период полужизни оценивали от наклона начального линейного диапазона логарифмической кривой оставшегося соединения (%) против времени, подразумевая кинетику первого порядка.

Пример 224: Тестирование экспрессии и ингибирования p110/p85 α , p110/p85 β , p110/p85 δ и p110 γ .

PI3-Ks Класса I могут быть приобретены (p110/p85 α , p110/p85 β , p110/p85 δ у Upstate и p110 γ у Sigma) или экспрессированы, как описано ранее (Knight et al., 2004). Величины IC₅₀ измеряли, используя либо стандартный тест TLC для активности липид киназы (описанный ниже), или либо высокопроизводительный мембранный тест захвата. Киназные реакции проводили, получая реакционную смесь, содержащую киназу, ингибитор (конечная концентрация ДМСО 2%), буфер (25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂) и свежеработанный ультразвуком фосфатидилинозитол (100 мкг/мл). Реакции инициировали добавлением АТФ, содержащего 10 μ Ci γ -32P-АТФ, до конечной концентрации 10 или 100 мкМ и продолжали в течение 5 мин при комнатной температуре. Для анализа TLC реакции затем завершали добавлением 105 мкл 1н. HCl, затем 160 мкл CHCl₃:MeOH (1:1). Бифазную смесь взбалтывали в вортексе, кратко центрифугировали, и органическую фазу помещали в новую пробирку, используя наконечник пипетки для внесения образца в гель, предварительно покрытый CHCl₃. Этот экстракт точно наносили на планшеты TLC и проявляли в течение 3-4 ч в 65:35 растворе н-пропанол:1M уксусной кислоты. Планшеты TLC затем высушивали, экспонировали на экран phosphorimager (Storm, Amersham) и количественно определяли. Для каждого соединения активность киназы измеряли при концентрациях ингибитора 10-12, представляющих двукратные разбавления от самой высокой проверенной концентрации (как правило, 200 мкМ). Для соединений, показывающих значительную активность, определения IC₅₀ повторяли от двух до четырех раз, и приведенная величина представляет собой среднее число этих независимых измерений.

Доступны другие коммерческие наборы или системы для тестирования действий PI3-K. Коммерчески доступные наборы или системы могут использоваться для скрининга ингибиторов и/или агонистов PI3-Ks, включая, но не ограничиваясь ими, PI 3-киназу α , β , δ и γ . Примером системы является PI 3-Kinase (human) HTRF™ Assay от Upstate. Тест может быть выполнен согласно процедурам, предложенным изготовителем. Кратко, этот тест представляет собой тест FRET с временным разрешением, который косвенно измеряет продукт PIP₃, сформированный активностью PI3-K. Киназную реакцию проводят на планшете для микротитрования (например, 384-луночный планшет для микротитрования). Полный объем реакции составляет приблизительно 20 мкл на лунку. На первой стадии каждая лунка получает 2 мкл тестируемого соединения в 20% диметилсульфоксида, что приводит к конечной концентрацией ДМСО 2%. Затем приблизительно 14,5 мкл смеси киназа/PIP₂ (разбавленной в 1X буфере реакции) добавляли на лунку для конечной концентрации киназы 0,25-0,3 мкг/мл и PIP₂ 10 мкМ. Планшет изолируют и инкубируют в течение 15 мин при комнатной температуре. Чтобы инициировать реакцию, 3,5 мкл АТФ (разбавленного в 1X буфер реакции) добавляли на лунку для конечной концентрации АТФ 10 мкМ. Планшет изолируют и инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливают, добавляя 5 мкл стоп-реагента на лунку и затем добавляют 5 мкл детектирующей смеси на лунку. Планшет изолируют, инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре и затем считывают на подходящем спектрофотометре для прочтения планшетов. Данные анализируют, и IC₅₀ получают, используя GraphPad Prism 5.

Пример 225: Тест активации и пролиферации В-клеток.

Способность одного или более соединений по изобретению ингибировать активацию и пролиферацию В-клеток определяли согласно стандартным процедурам, известным в данной области техники. Например, известен *in vitro* клеточный тест пролиферации, который измеряет метаболическую активность живых клеток. Тест осуществляют в 96-луночном планшете для микротитрования, используя восстановление Alamar Blue. В-клетки селезенки Balb/c очищают на градиенте Ficoll-Paque™ PLUS с последующим магнитным разделением клеток, используя MACS B cell Isolation Kit (Miletenyi). Клетки высевают в 90 мкл в количе-

стве 50000 клеток/лунка в В-клеточную среду (RPMI+10% FBS+Penn/Strep+50 мкМ bME+5 мМ HEPES). Соединение по изобретению разбавляют в В-клеточной среде и добавляют в объеме 10 мкл. Планшеты инкубируют в течение 30 мин при 37°C и 5% CO₂ (конечная концентрация ДМСО 0,2%). Затем добавляют 50 мкл коктейля для стимуляции В-клеток, содержащего либо 10 мкг/мл LPS, либо 5 мкг/мл F(ab')₂ ослика IgM мыши плюс 2 нг/мл рекомбинантного мышинового IL4 в В-клеточной среде. Планшеты инкубируют в течение 72 ч при 37°C и 5% CO₂. Объем 15 мкл реактива Alamar Blue добавляют к каждой лунке, и планшеты инкубируют в течение 5 ч при 37°C и 5% CO₂. Флуоресценцию Alamar Blue считают при 560Ex/590Em, и величины IC₅₀ или EC₅₀ вычисляют, используя GraphPad Prism 5.

Пример 226: тест пролиферации опухолевой клеточной линии.

Способность одного или более соединений по изобретению ингибировать пролиферацию опухолевой клеточной линии может быть определена согласно стандартным процедурам, известным в данной области техники. Например, может быть выполнен тест пролиферации клеток *in vitro* для измерения метаболической активности живых клеток. Тест проводят на планшете для микротитрования с 96 лунками, используя восстановление Alamar Blue. Человеческие опухолевые клеточные линии получали из АТСС (например, MCF7, MG U-87, MDA-MB-468, PC-3), выращивали до слияния в колбах T75, обрабатывали 0,25% трипсина, промывали онократно средой для опухолевых клеток (DMEM + 10% FBS) и высевали в 90 мкл в количестве 5000 клеток/лунка в среде для опухолевых клеток. Соединение по изобретению разбавляли средой для опухолевых клеток и добавляли в объеме 10 мкл. Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C и 5% CO₂. Объем 10 мкл реактива Alamar Blue добавляли к каждой лунке, и планшеты инкубировали в течение 3 ч при 37°C и 5% CO₂. Флуоресценцию Alamar Blue считают при 560Ex/590Em, и величины IC₅₀ вычисляли, используя GraphPad Prism 5.

Пример 227: Противоопухолевая активность *in vivo*.

Соединения, описанные здесь, могут быть оценены в группе человеческих и мышинных моделей опухоли.

Рефрактерные к паклитакселу модели опухоли.

1. Клинически полученная модель рака яичника.

Эту модель опухоли получают от биопсии опухоли пациента с раком яичника. Биопсию опухоли берут от пациента. Соединения, описанные здесь, вводят голым мышам, несущим искусственно выращенные опухоли, используя схему каждые 2 дня × 5.

2. Ксенотрансплантат рака яичника человека A2780Tax (мутированный тубулин).

A2780Tax представляет собой резистентную к паклитакселу модель рака яичника человека. Ее получают из чувствительной родительской линии A2780 путем совместной инкубации клеток с паклитакселом и верапамилом, MDR-обращающим агентом. Было показано, что ее механизм резистентности является не связанным с MDR и приписывается мутации в генетическом коде белка бета-тубулина. Соединения, описанные здесь, могут быть введены мышам, несущим искусственно выращенные опухоли, с использованием схемы каждые 2 дня × 5.

3. Ксенотрансплантат Рака Толстой кишки Человека HCT116/VM46 (с множественной лекарственной резистентностью).

HCT116/VM46 представляет собой MDR-резистентный рак толстой кишки, развивающийся из чувствительной родительской линии HCT116. *In vivo*, выращенный у голых мышей, HCT116/VM46 продемонстрировал высокую резистентность к паклитакселу. Соединения, описанные здесь, могут быть введены мышам, несущим искусственно выращенные опухоли, с использованием схемы каждые 2 дня × 5.

4. M5076 мышинная модель саркомы M5076 представляет собой фибросаркому мыши, которая является имманентно рефрактерной к паклитакселу *in vivo*. Соединения, описанные здесь, могут быть введены мышам, несущим искусственно выращенные опухоли, с использованием схемы каждые 2 дня × 5.

Одно или более соединений по изобретению могут использоваться в комбинации с другими терапевтическими агентами *in vivo* в лекарственно-резистентных человеческих ксенотрансплантатах рака толстой кишки HCT/VM46 или любой другой модели, известной в данной области техники, включая описанные здесь.

В одном аспекте соединения по изобретению могут быть оценены в следующих моделях согласно способам, известным в данной области техники. Дозировка и схема введения могут варьировать в зависимости от модели. Результаты могут быть оценены с теми из селективных ингибиторов дельта и комбинаций ингибиторов дельта и гамма, и/или с антителами, которые блокируют специфические ингибирующие рецепторы.

Модели поджелудочной железы.

Модель KPC представляет собой трансгенную мышиную модель протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDA), в которой наблюдается условная экспрессия обоих мутантных аллелей KrasG12D и p53R172H в клетках поджелудочной железы. Опухоли развиваются спонтанно у этой мыши в течение 3-6 месяцев и могут использоваться для изучения профилактической, а также терапевтической эффективности новых агентов. Клетки от этих опухолей KPC могут также быть адаптивно перенесены изогенным гибридным мышам B6.129 с получением модели с более коротким латентным периодом ожи-

дания, что позволяет синхронно получить большое количество животных с опухолями. См., например, *Cancer Cell* 7:468 (2005).

Модель Pan02: мышьяная клеточная линия аденокарциномы поджелудочной железы Pan02 является нематастатической линией опухоли, изогенной к C57BL/6. Она может быть изучена после подкожной инъекции в бок, или ортотопически после инъекции непосредственно в поджелудочную железу. См., например, *Cancer Res.* 44: 717-726 (1984).

Модели легкого.

Модель аденокарциномы легких Льюис LLC: клетки LLC получали из непосредственной опухоли легкого от мыши C57BL/6, и она может быть изучена как подкожная опухоль, когда их вводят в бок, или как ортотопическая опухоль, если их вводят внутривенно, после чего опухоль локализуется в легком.

Клетки LLC были также модифицированы таким образом, чтобы экспрессировать пептид овальбумина (клетки LL2-OVA). Использование этих клеток, либо после подкожной, либо после внутривенной инъекции, обеспечивает прослеживание OVA-специфических CD8+ лимфоцитов и измерение эффектов терапии на адаптивный иммунный ответ против опухоли. См., например, *Science* 330:827 (2010).

Модель молочной железы.

Рак молочной железы 4T1 представляет собой трансплантируемую опухолевую клеточную линию, которая растет у изогенных мышей BALB/c. Он является высоко онкогенным и инвазивным и, в отличие от большинства моделей опухоли, может спонтанно метастазировать от первичной опухоли в молочной железе к множественным отдаленным местам, включая лимфатические узлы, кровь, печень, легкое, мозг и кость. См., например, *Current Protocols in Immunology Unit* 20.2 (2000).

Модель лимфомы.

EL4 представляет собой тимому C57BL/6 T, и EG7 является OVA-экспрессирующим субклоном EL4. Парентеральная линия EL4 была модифицирована для конститутивной экспрессии люциферазы, которая обеспечивает неинвазивное отображение роста опухоли по всему телу животного с использованием платформы отображения Xenogen.

Модель меланомы.

Клетки мышьяной меланомы B16 являются сингенными с мышьями C57BL/6 и могут быть изучены после подкожной или внутривенной инъекции. Размещение в любом месте приводит к метастазам в легкое и другие органы. Эта модель была экстенсивно изучена с точки зрения роли, которую ингибирующие рецепторы играют в противоопухолевом иммунном ответе. См., например, *PNAS* 107:4275 (2010).

Пример 228: тест микросомальной стабильности.

Стабильность одного или более соединений по изобретению определяют согласно стандартным процедурам, известным в данной области техники. Например, стабильность одного или более соединений по изобретению устанавливают в тесте *in vitro*. Например, известен *in vitro* тест микросомальной стабильности который позволяет измерить стабильность одного или более соединений по изобретению путем реакции с мышьями, крысиными или человеческими микросомами печени. Реакцию микросомы с соединениями осуществляют в пробирке Эппендорфа на 1,5 мл. Каждая пробирка содержит 0,1 мкл 10,0 мг/мл NADPH; 75 мкл 20,0 мг/мл мышьяной, крысиной или человеческой микросомы печени; 0,4 мкл 0,2 М фосфатного буфера и 425 мкл ddH₂O. Пробирка с отрицательным контролем (без NADPH) содержит 75 мкл 20,0 мг/мл мышьяной, крысиной или человеческой микросомы печени; 0,4 мкл 0,2 М фосфатного буфера и 525 мкл ddH₂O. Реакцию инициируют, добавляя 1,0 мкл 10,0 мМ тестируемого соединения. Реакционные пробирки инкубируют при 37°C. 100 мкл образца собирают в новую пробирку Эппендорфа, содержащую 300 мкл холодного метанола, в 0, 5, 10, 15, 30 и 60 мин реакции. Образцы центрифугируют при 15000 об/мин, чтобы удалить белок. Супернатант центрифугированного образца переносят в новую пробирку. Концентрацию стабильного соединения после реакции с микросомой в супернатанте измеряют жидкостной хроматографией/масс-спектрометрией (LCM).

Пример 229: тест плазменной стабильности.

Стабильность одного или более соединений по изобретению в плазме определяют согласно стандартным процедурам, известным в данной области техники. См., например, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 10: 1019-1026. Следующей процедурой является тест ВЭЖХ-MS/MS с использованием человеческой плазмы; другие виды, включая обезьяну, собаку, крысу и мышья, также доступны. Замороженную обработанную гепарином человеческую плазму оттаивают в ванне с холодной водой и центрифугируют в течение 10 мин при 2000 об/мин при 4°C до использования. Соединение по изобретению добавляют из сток-раствора 400 мкМ к аликвоте предварительно подогретой плазмы, получая конечный объем теста 400 мкл (или 800 мкл для определения периода полужизни), содержащий 5 мкМ тестируемого соединения и 0,5% ДМСО. Реакционные смеси инкубируют, при взбалтывании, в течение 0 минут и 60 мин при 37°C, или в течение 0, 15, 30, 45 и 60 мин при 37°C для определения периода полужизни. Реакции останавливают, перенося 50 мкл инкубационной смеси в 200 мкл ледяного ацетонитрила, и смешивают взбалтыванием в течение 5 мин. Образцы центрифугируют при 6000 × g в течение 15 мин при 4°C, и 120 мкл супернатанта удаляют в чистые пробирки. Образцы затем упаривают досуха и представляют для анализа ВЭЖХ-MS/MS.

В одном варианте осуществления одно или несколько контрольных или референсных соединений (5 мкМ) тестируют одновременно с тестируемыми соединениями: одно соединение, пропоксикаин, с низкой плазменной стабильностью, и другое соединение, пропантелин, с промежуточной плазменной стабильностью.

Образцы восстанавливают в смеси ацетонитрил/метанол/вода (1/1/2, об./об./об.) и анализируют (ОФ)ВЭЖХ-MS/MS, используя выбранный мониторинг реакции (SRM). Условия ВЭЖХ состоят из бинарной помпы LC с автоматической пипеткой, смешанного режима, колонки C12, 2×20 мм и программы градиента. Пиковые области, соответствующие анализируемым образцам, регистрировали ВЭЖХ-MS/MS. Отношение родительского соединения, остающегося после 24 ч, относительно количества, остающегося в нулевой момент времени, выраженный в виде процента, указывали как химическую стабильность. В случае определения периода полужизни период полужизни оценивали от наклона начального линейного диапазона логарифмической кривой оставшегося соединения (%) против времени, подразаемая кинетику первого порядка.

Пример 230: киназные сигналы в крови.

Трансдукцию сигналов PI3K/Akt/mTOR измеряли в клетках крови, используя метод phosflow (Methods Enzymol. (2007) 434:131-54). Этот способ по своей природе является тестом с единственной клеткой, так, чтобы могла быть обнаружена клеточная гетерогенность, а не средние значения по популяции. Это позволяет конкурентно различать состояния трансдукции сигналов в различных популяциях, определенных другими маркерами. Phosflow также является высоко количественный. Для тестирования эффектов одного или более соединений по изобретению нефракционированные спленоциты или мононуклеарные клетки периферической крови стимулируют анти-CD3, чтобы инициировать трансдукцию сигналов T-клеточного рецептора. Клетки затем фиксируют и окрашивают для выявления поверхностных маркеров и внутриклеточных фосфопротеинов. Ингибиторы по изобретению ингибируют анти-CD3-опосредуемое фосфорилирование Akt-S473 и S6, тогда как рапамицин ингибирует фосфорилирование S6 и увеличивает фосфорилирование Akt в условиях тестирования.

Точно так же аликвоты цельной крови инкубируют в течение 15 мин с носителем (например, 0,1% ДМСО) или ингибиторами киназы в различных концентрациях, перед добавлением стимулов для перекрестного связывания T-клеточного рецептора (TCR) (анти-CD3 со вторичным антителом) или B-клеточного рецептора (BCR), используя легкую цепь антитела анти-каппа (фрагменты Fab'2). Приблизительно через 5 и 15 мин образцы фиксируют (например, холодным 4%-м параформальдегидом) и используют для phosflow. Поверхностное окрашивание используют, чтобы отличить T и B-клетки, используя антитела, направленные к поверхностным маркерам клеток, которые известны в данной области техники. Уровень фосфорилирования субстратов киназы, таких как Akt и S6, затем измеряют, инкубируя фиксированные клетки с мечеными антителами, определенными для фосфорилированных изоформ этих белков. Популяцию клеток затем анализируют цитометрией в потоке.

Пример 231: тест формирования колонии.

Мышиные клетки костного мозга, свежетрансформированные ретровирусом p190 BCR-Abl (называемые здесь p190 трансдуцированными клетками), высевали в присутствии различных комбинаций лекарственных средств в среде M3630 метилцеллюлозы в течение приблизительно 7 дней с рекомбинантным человеческим IL-7 приблизительно в 30%-й сыворотке, и число сформированных колоний посчитывали визуальным исследованием под микроскопом.

Альтернативно, человеческие мононуклеарные клетки периферической крови получали от положительных (Ph+) и отрицательных (Ph-) в отношении Филадельфийской хромосомы пациентов после первоначального диагноза или рецидива. Живые клетки изолировали и обогащали предшественниками CD19+CD34+ B-клеток. После культивирования жидкой культуры в течение ночи, клетки высевали в methocult GF+ H4435 (Stem Cell Technologies), дополненную цитокинами (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, лиганд Flt3 и эритропоэтин) и различными концентрациями известных химиотерапевтических агентов в комбинации с соединениями согласно настоящему раскрытию. Колонии посчитывали микроскопией 12-14 дней спустя. Этот способ может использоваться для проверки аддитивной или синергической активности.

Пример 232: *in vivo* эффект ингибиторов киназы на лейкозные клетки.

Мышей-реципиентов женского пола летально облучали с помощью у источника в двух дозах с интервалом в приблизительно 4 ч приблизительно 5 Гр каждый. Спустя приблизительно 1 ч после второй дозы облучения, мышам вводили внутривенно приблизительно 1×10^6 лейкозных клеток (например, Ph+ человеческие или мышинные клетки или p190 трансдуцированные клетки костного мозга). Эти клетки вводили вместе с радиопротективной дозой приблизительно 5×10^6 нормальных клеток костного мозга от 3-5-недельных донорских мышей. Реципиентам давали антибиотики в воде и ежедневно мониторили. Мышей, заболевших приблизительно после 14 дней, подвергали эвтаназии, и лимфоидные органы получали для анализа. Лечение ингибитором киназы начинали спустя приблизительно 10 дней после инъекции лейкозных клеток и продолжали ежедневно, пока мыши не заболевали или максимум в течение приблизительно 35 посттрансплантационных дней. Ингибиторы вводили пероральным лаважем.

Клетки периферической крови собирали приблизительно в день 10 (предварительная обработка) и после эвтаназии (постобработка), связывали с мечеными антителами анти-hCD4 и подсчитывали цитометрией в потоке. Этот способ может использоваться для того, чтобы продемонстрировать, что синергический эффект одного или более соединений по изобретению в комбинации с известными химиотерапевтическими агентами может уменьшить количество лейкозных кровяных телец по сравнению с лечением известными химиотерапевтическими агентами (например, Gleevec) индивидуально в условиях теста.

Пример 233: лечение мышей в модели волчанки.

Мыши, у которых отсутствует ингибирующий рецептор FCγRIIb, который оппонирует сигналам PI3K в В-клетках, заболевают волчанкой с высокой пенетрантностью. Мышей с нокаутом по FCγRIIb (P2KO, Jackson Labs) считают действительной моделью человеческого заболевания, поскольку некоторые пациенты с волчанкой демонстрируют сниженную экспрессию или функцию FCγRIIb (S. Bolland and J.V. Ravtech 2000. *Immunity* 12:277-285).

У мышей P2KO развивается подобное волчанке заболевание с антинуклеарными антителами, гломерулонефритом и протеинурией в возрасте приблизительно 4-6 месяцев. Для этих экспериментов аналог рапамицина RAD001 (доступный от LC Laboratories) используется в качестве эталонного соединения и вводится перорально. Это соединение, как было показано, облегчает симптомы волчанки в модели B6.Sle1z.Sle3z (T. Wu et al. *J. Clin Invest.* 117:2186-2196).

Мыши NZB/W F1, которые спонтанно заболевают системным аутоиммунным заболеванием, являются моделью волчанки. Мышей лечат, начиная с возраста 20 недель для профилактической модели и с возраста 23 недели для терапевтической модели. Образцы крови и мочи получают в течение периода тестирования и проверяют на антинуклеарные антитела (в разбавлениях сыворотки) или концентрацию белка (в моче). Сыворотку также проверяют на анти-ss ДНК и антитела против двухцепочечной ДНК с помощью ELISA. Гломерулонефрит оценивают на почечных секциях, окрашенных H&E, в конце исследования, или результатом может быть выживание. Например, ингибитор протеосомы бортезомиб является эффективным при блокировании заболевания в модели NZB/W как в профилактической, так и в терапевтической модели с сокращением продукции аутоантител, почечного повреждения и улучшением выживаемости (*Nature Medicine* 14, 748-755 (2008)).

Мышей в модели волчанки, такой как P2KO, BXSb или MLR/lpr, обрабатывают в возрасте приблизительно 2 месяца в течение приблизительно двух месяцев. Мышам вводят дозы: носитель, RAD001 приблизительно в количестве 10 мг/кг или соединения по изобретению в количестве от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг. Образцы крови и мочи получают в течение периода тестирования и проверяют на антинуклеарные антитела (в разбавлениях сыворотки) или концентрацию белка (в моче). Сыворотку также проверяют на анти-ss ДНК и антитела против двухцепочечной ДНК с помощью ELISA. Животных подвергали эвтаназии в день 60, и ткани собирали для измерения массы селезенки и болезни почек. Гломерулонефрит оценивают на почечных секциях, окрашенных H&E. Других животных изучали в течение приблизительно двух месяцев после прекращения лечения, используя те же самые результаты.

Эта известная модель может использоваться для того, чтобы продемонстрировать, что ингибиторы киназы по изобретению могут подавить или задержать начало симптомов волчанки у мышей в модели волчанки.

Пример 234: тест трансплантации костного мозга у мышей.

Мышей-реципиентов женского пола летально облучали источником у лучей. Спустя приблизительно 1 ч после облучения, мышам вводили приблизительно 1×10^6 лейкозных клеток из раннего пассажа p190 трансдуцированной культуры (например, как описано в *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Aug; 161(1):51-6). Эти клетки вводили вместе с радиопротективной дозой приблизительно 5×10^6 нормальных клеток костного мозга от донорских мышей в возрасте 3-5. Реципиентам давали антибиотики в воде и ежедневно мониторили. Мышей, заболевших приблизительно после 14 дней, подвергали эвтаназии, и лимфоидные органы получали для цитометрии в потоке и/или магнитного исследования. Лечение начинали в приблизительно день 10 и продолжали ежедневно, пока мыши не заболевали, или максимум в течение приблизительно 35 посттрансплантационных дней. Препараты вводили пероральным вскармливанием (п/о). В пилотном эксперименте определяли дозу химиотерапевтического средства, которая не является лечебной, но задерживает начало лейкоза приблизительно на одну неделю или меньше; контроли обрабатывали носителем или химиотерапевтическим агентом, который ранее демонстрировали задержку, но не вылечивал лейкемогенез в этой модели (например, иматиниб приблизительно в количестве 70 мг/кг два раза в сутки). Для первой фазы используют клетки p190, которые экспрессируют eGFP, и посмертный анализ ограничен перечислением процента лейкозных клеток в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах (LN) с помощью цитометрии в потоке. Во второй фазе используют клетки p190, которые экспрессируют бесхвостую форму человеческого CD4, и посмертный анализ включает магнитную сортировку клеток hCD4+ из селезенки с последующим иммуноблот-анализом ключевых реципиентов сигналов: p Akt-T308 и S473; pS6 и p4EBP-1. В качестве контролей для детекции иммуноблоттингом, сортированные клетки инкубируют в присутствии или в отсутствие ингибиторов киназы согласно настоящему раскрытию до лизиса. В случае необходимости, "phosflow" используется для детекции p Akt-

S473 и pS6-S235/236 в клетках hCD4-сигнальных без предшествующей сортировки. Эти сигнальные исследования особенно полезны, если, например, обработанные лекарственным средством мыши не заболели клиническим лейкозом в момент времени 35 дней. Выстраивают график выживания Kaplan-Meier, и статистический анализ проводят согласно способам, известным в данной области техники. Результаты клеток p190 анализируют отдельно, а также кумулятивно.

Образцы периферической крови (100-200 мкл) получают еженедельно от всех мышей, начиная в день 10 непосредственно перед началом лечения. Плазма используется для измерения концентраций лекарственного средства, и клетки анализируют в отношении маркеров лейкоза (eGFP или hCD4) и сигнальных биомаркеров, как описано здесь.

Этот общий тест, известный в данной области техники, может использоваться для того, чтобы продемонстрировать, что эффективные терапевтические дозы соединений по изобретению могут использоваться для ингибирования пролиферации лейкозных клеток.

Пример 235: тест ангиогенеза на вставке матригеля.

Матригель, содержащий тестируемые соединения, вводили подкожно или интраокулярно, где он затвердевает, образуя вставку. Вставку рекуперировали через 7-21 день у животного и исследуют гистологически, чтобы определить степень, в которой кровеносные сосуды вошли в него. Ангиогенез измеряют путем определения количества сосудов в гистологических срезах. Альтернативно, флуоресцентное измерение объема плазмы осуществляют, используя флуоресцеин изотиоцианат (FITC)-меченный декстран 150. Ожидается, что результаты покажут одно или более соединений по изобретению, которые ингибируют ангиогенез и, как таким образом ожидается, будут полезны в лечении глазных нарушений, связанных с aberrантным ангиогенезом и/или проницаемостью сосудов.

Пример 236: роговичный тест ангиогенеза.

В роговице делают карман, и вставка, содержащая ангиогенез-индуцирующий состав (например, VEGF, FGF или опухолевые клетки), при введении в этот карман, выявляет врастание новых сосудов от периферической лимбальной сосудистой сети. Материалы замедленного высвобождения, такие как ELVAX (этилен-виниловый сополимер) или Hydron, используются для введения ангиогенез-индуцирующих веществ в роговичный карман. Альтернативно, используется губчатый материал.

Эффект предполагаемых ингибиторов на локально индуцированную (например, губчатый имплантат) ангиогенную реакцию в роговице (например, FGF, VEGF или опухолевые клетки). Тестируемое соединение вводят перорально, системно или непосредственно в глаз. Системное введение осуществляют болюсным вливанием или, что эффективнее, при помощи способа длительного высвобождения, такого как имплантация осмотических насосов, загруженных тестируемым ингибитором. Введение в глаз осуществляют любым из способов, описанных здесь, включая, но не ограничиваясь ими, глазные капли, введение с помощью топического крема, эмульсии или геля, интравитреальную инъекцию.

Сосудистую реакцию мониторят непосредственным наблюдением в течение всего эксперимента, используя стереомикроскоп, у мышей. Точную визуализацию роговичной сосудистой сети достигают введением меченного флуорохромом высокомолекулярного декстрана. Определение количества осуществляют путем измерения области проникновения сосудов, прогресса сосудов к ангиогенному стимулу в течение времени или, в случае флуоресценции, анализом гистограммы или подсчетом пикселей выше специфического (шумового) порога.

Результаты могут показать одно или более соединений по изобретению, которые ингибируют ангиогенез, и таким образом, могут быть полезными в лечении глазных нарушений, связанных с aberrантным ангиогенезом и/или проницаемостью сосудов.

Пример 237: тест ангиогенеза на планшете для микротитрования.

Тестовый планшет получают, помещая коллаген на дно каждой лунки с 5-10 сфероидными клетками на коллагеновую вставку, причем каждый сфероид содержит 400-500 клеток. Каждую вставку коллагена покрывают 1100 мкл среды для хранения на лунку и сохраняют для будущего использования (1-3 дня при 37°C, 5% CO₂). Планшет закрывают крышкой. Тестируемые соединения растворяют в 200 мкл тестовой среды, причем по меньшей мере одна лунка включает VEGF и служит положительным контролем, и по меньшей мере одна лунка не содержит VEGF или тестируемого соединения и используется в качестве отрицательного контроля. Тестовый планшет удаляют из инкубатора, и среду для хранения тщательно удаляют пипеткой. Тестовую среду, содержащую тестируемые соединения, наносят пипеткой на коллагеновую вставку. Вставку помещают в увлажненный инкубатор (37°C, 5% CO₂) на 24-48 ч. Ангиогенез определяют количественно, подсчитывая число зачатков, измеряя среднюю длину зачатка или определяя кумулятивную длину зачатка. Тест может быть сохранен для более позднего анализа с удалением среды для количественного определения, добавлением 1 мл 10%-го параформальдегида в Hanks BSS на лунку и поддерживая при 4°C. Результаты, как ожидают, определяют соединения, которые ингибируют ангиогенез в различных тестируемых типах клеток, включая клетки глазного происхождения.

Пример 238: Использование комбинации PI3K-δ ингибиторов и агентов, которые ингибируют продукцию или активность IgE.

Соединения по изобретению могут демонтировать синергическую или аддитивную эффектив-

ность при введении в комбинации с агентами, которые ингибируют продукцию или активность IgE. Агенты, которые ингибируют продукцию IgE, включают, например, один или более TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенилацетамид)бензойную кислоту, рапамицин, аналоги рапамицина (т.е. рапалоги), ингибиторы TORC1, ингибиторы TORC2 и любые другие соединения, которые ингибируют mTORC1 и mTORC2. Агенты, которые ингибируют активность IgE, включают, например, антитела анти-IgE, такие как омализумаб и TNX-901.

Одно или более соединений по изобретению, способных ингибировать PI3K- δ , могут быть эффективным в лечении аутоиммунных нарушений и воспалительных заболеваний (AIPD), например, ревматоидного артрита. Если какое-либо из соединений вызывает нежелательный уровень продукции IgE, можно вводить его в комбинации с агентом, который ингибирует продукцию IgE или активность IgE. Кроме того, введение ингибиторов PI3K- δ или PI3K- δ/γ , как описано здесь, в комбинации с ингибиторами mTOR может также демонстрировать синергизм за счет усиленного ингибирования пути PI3K. Различные *in vivo* и *in vitro* модели могут использоваться для определения эффекта такого комбинированного лечения на AIPD, включая, но не ограничиваясь ими: (a) *in vitro* В-клеточный тест продукции антител, (b) *in vivo* тест TNP и (c) коллагениндуцированную модель артрита на грызунах.

(a) В-клеточный тест.

Мышей подвергали эвтаназии, и селезенки удаляли и диспергировали через нейлоновую сетку, чтобы получить суспензию отдельных клеток. Спленоциты промывали (после удаления эритроцитов осмотическим шоком) и инкубировали с конъюгированными с анти-CD43 и анти-Mac-1 антителами микробусинами (Miltenyi Biotec). Связанные бусинами клетки отделяли от несвязанных клеток, используя магнитный сортировщик клеток. Намагнитенная колонка задерживает нежелательные клетки, и остальные В-клетки собирают фильтрацией. Очищенные В-клетки стимулируют липополисахаридом или антителом анти-CD40 и интерлейкином 4. Стимулированные В-клетки обрабатывают одним только носителем или ингибиторами PI3K- δ , как описано здесь, с и без mTOR ингибиторов, таких как рапамицин, рапалоги или ингибиторы mTORC1/C2. Ожидается, что результаты покажут, что в присутствии ингибиторов mTOR (например, рапамицина) при их использовании индивидуально, какой-либо существенный эффект на ответ IgE и IgG отсутствует или является незначительным. Однако в присутствии ингибиторов PI3K- δ и mTOR, В-клетки, как ожидается, покажут сниженный ответ IgG по сравнению с В-клетками, обработанными одним только носителем, и В-клетки, как ожидается, покажут сниженный ответ IgE по сравнению с ответом В-клеток, обработанных одними только ингибиторами PI3K- δ .

(b) Тест TNP.

Мышей иммунизируют с TNP-Ficoll или TNP-KHL и обрабатывают: носителем, ингибитором PI3K- δ , ингибитором mTOR, например, рапамицином, или ингибитором PI3K- δ в комбинации с ингибитором mTOR, таким как рапамицин. Антигенспецифический сывороточный IgE измеряют с помощью ELISA, используя покрытые TNP-BSA планшеты и изотипспецифические меченные антитела. Ожидается, что мыши, обработанные одним только ингибитором mTOR, показывают минимальный существенный эффект на антигенспецифический ответ IgG3 и отсутствие статистически значимого усиления ответа IgE по сравнению с контролем, в котором используют носитель. Также ожидается, что мыши, обработанные как ингибитором PI3K- δ , так и ингибитором mTOR, показывают снижение антигенспецифического ответа IgG3 по сравнению с мышами, обработанными одним только носителем. Кроме того, мыши, обработанные как ингибитором PI3K- δ , так и ингибитором mTOR, показывают снижение ответа IgE по сравнению с мышами, обработанными одним только ингибитором PI3K- δ .

(c) Коллаген-индуцированная модель артрита у крыс.

Самок крыс Lewis анестезируют и вводят инъекции коллагена, получаемые и вводимые, как описано ранее, в день 0. В день 6 животных анестезируют и вводят вторую инъекцию коллагена. Измерения нормальных (до заболевания) правых и левых голеностопных суставов проводят в день 9. В дни 10-11, как правило, появляется артрит, и крыс рандомизируют в контрольные группы. Рандомизацию осуществляют после того, как отек голеностопного сустава, очевидно, устанавливается и имеются достоверные свидетельства двустороннего заболевания.

После того, как животное выбрано для регистрации в исследовании, начинают лечение. Животным дают носитель, ингибитор PI3K- δ или ингибитор PI3K- δ в комбинации с рапамицином. Дозирование осуществляют в дни 1-6. Крыс взвешивают в дни 1-7 после развития артрита, и измерение лодыжек проводят каждый день. Заключительное взвешивание проводят в день 7, и животных подвергают эвтаназии.

Комбинированное лечение с использованием соединения, как описано здесь, и рапамицина может обеспечить большую эффективность, чем лечение одним только ингибитором PI3K- δ .

Пример 239: модель гиперчувствительности замедленного типа DTH индуцируют, сенсибилизируя 60 самцов мышей BALB/c в день 0 и день 1 раствором 0,05% 2,4-динитрофторбензола (DNFB) в 4:1 смеси ацетон/оливковое масло. Мышей мягко фиксируют, нанося 20 мкл раствора на подошвы задних конечностей каждой мыши. Подошвы задних конечностей мышей используют, поскольку они представляют анатомическое место, которое может быть легко изолировано и иммобилизовано без анестезии. В день 5, мышам вводят единственную дозу носителя, соединение по изобретению в дозе 10, 3, 1 или 0,3 мг/кг или

дексаметазон в дозе 5 мг/кг пероральным скормливанием. Тридцать минут спустя мышей анестезируют, и раствор 0,25% DNFB в растворе 4:1 ацетон/оливковое масло вводят на левую поверхность внутреннего и наружного уха. Это нанесение заканчивается индукцией набухания в левом ухе, и в этих условиях все животные отвечали на эту обработку набуханием уха. Контрольный раствор носителя 4:1 ацетон/оливковое масло вводят в правое внутреннее и наружное ухо. Двадцать четыре ч спустя мышей анестезируют, и измерения левого и правого уха проводят, используя цифровой микрометр. Различие между этими двумя ушами регистрируют как количественные показатели набухания, индуцированного провокацией с использованием DNFB. Группы медикаментозного лечения сравнивают с носителем в качестве контроля, чтобы получить процент сокращения набухания уха. Дексаметазон обычно используется в качестве положительного контроля, поскольку он обладает широкой противовоспалительной активностью.

Пример 240: Пептидогликан-полисахаридная модель подагры у крысы.

(а) Системная модель артрита.

Все инъекции проводят под анестезией. 60 самок крыс Lewis (150-170) анестезируют ингаляцией изофлюрана, используя аппарат для анестезии мелких животных. Животных помещают в индукционную камеру, после чего анестезируют доставкой 4-5% изофлюрана в O₂ и затем удерживают в этом состоянии, используя носовой конус на процедурном столе. Поддерживающий уровень изофлюрана составляет 1-2%. Животным внутривенно (i.p.) вводят единственную инъекцию очищенного PG-PS 10S Группа А, штамм D58 (концентрация 25 мкг/г массы тела), суспендированного в стерильном 0,85% солевом растворе. Каждое животное получает общий объем 500 микролитров, вводимый в нижний левый квадрант брюшной полости с использованием шприца на 1 миллилитр с иглой калибра 23. Место ввода иглы является критически важным во избежание введения PG-PS 10S в желудок или в слепую кишку. Животные являются объектом непрерывного наблюдения до полного восстановления от анестезии и перемещения обратно в клетку. Острая реакция в виде резкого увеличения размеров лодыжки, как правило на 20% выше нормы, может достигнуть максимума через 3-5 дней после инъекции. Лечение тестируемыми соединениями может осуществляться PO, SC, IV или IP. Крысам вводят препарат не больше, чем два раза за 24-чой отрезок времени. Лечение может начаться в день 0 или любой день после этого до дня 30. Животных взвешивают в дни 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и начинают снова в день 12-30 или пока исследование не закончено. Диаметр лапы/лодыжки измеряют цифровым штангенциркулем на левой и правой стороне в день 0 до инъекции и снова в день 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7. В день 12, измерения начинают снова и продолжают до дня 30. В это время животные могут быть анестезированы изофлюраном, как описано выше, и образцы периферической крови могут быть получены из хвостовой вены для оценки уровней соединений в крови, параметров клинической химии или гематологии. Животных затем подвергают эвтаназии передозировкой углекислого газа. Торакотомия может быть проведена как средство контроля гибели.

(b) Моноуставная модель артрита.

Все инъекции проводят под анестезией. 60 самок крыс Lewis (150-170) анестезируют ингаляцией изофлюрана, используя аппарат для анестезии мелких животных. Животных помещают в индукционную камеру, после чего анестезируют доставкой 4-5% изофлюрана в O₂ и затем удерживают в этом состоянии, используя носовой конус на процедурном столе. Поддерживающий уровень изофлюрана составляет 1-2%. Животным внутрисуставно (i.a.) вводят единственную инъекцию очищенного PG-PS 100P Группа А, штамм D58 (концентрация 500 мкг/мл), суспендированного в стерильном 0,85% солевом растворе. Каждая крыса получает общий объем 10 микролитров, вводимый в пространство большеберцово-таранного сустава с использованием шприца на 1 миллилитр с иглой калибра 27. Животные являются объектом непрерывного наблюдения до полного восстановления от анестезии и перемещения обратно в клетку. Животных, которые отвечают 2-3 дня спустя резким увеличением в размеров лодыжки, как правило на 20% выше нормы при начальном измерении перед i.a. инъекцией, включают в исследование. В день 14, все отвечающие организмы анестезируют, снова используя процедуру, описанную ранее. Животные получают внутривенную (I.V.) инъекцию PG-PS (концентрация 250 мкл/мл). Каждая крыса получает количественный объем 400 микролитров, вводимых медленно в боковую вену хвоста с использованием шприца на 1 миллилитр с иглой калибра 27. Начальные измерения лодыжки проводят до IV инъекции и продолжают в течение воспаления или до дня 10. Лечение тестируемыми соединениями осуществляют PO, SC, IV или IP. Крысам вводят препарат не больше, чем два раза за 24-чой отрезок времени. Лечение может начаться в день 0 или любой день после этого до дня 24. Животных взвешивают в дни 0, 1, 2, 3, 4, 5 и начинают снова в день 14-24 или пока исследование не закончено. Диаметр лапы/лодыжки измеряют цифровым штангенциркулем на левой и правой стороне в день 0 до инъекции и снова в день 1, 2, 3, 4, 5, и начинают снова в день 14-24 или пока исследование не закончено. В это время животные могут быть анестезированы изофлюраном, как описано выше, и образцы периферической крови могут быть получены из хвостовой вены для оценки уровней соединений в крови, параметров клинической химии или гематологии. Животных затем подвергают эвтаназии передозировкой углекислого газа. Торакотомия может быть проведена как средство контроля гибели.

Пример 241: Мышиные модели астмы.

Эффективность соединения по изобретению в лечении, профилактике и/или контроле астмы может быть оценено с использованием обычных животных моделей, включая различные модели мышей, опи-

санные в, например, Nials et al., *Dis Model Mech.* 1(4-5) : 213-220 (2008).

(a) Модели острой провокации аллергеном.

Несколько моделей известны в данной области техники, и любая из таких моделей может использоваться. Хотя различные аллергены могут использоваться, чтобы вызвать подобные астме состояния, принцип является одним и тем же для всех способов. Кратко, подобные астме состояния индуцируют многократным системным введением аллергена (например, яйцеклетки, экстракты пылевого клеща и экстракты таракана) в присутствии адьюванта, такого как гидроксид алюминия. Альтернативно, может использоваться система без адьювантов, но она обычно требует более высокого числа экспозиций для достижения желаемого уровня сенсибилизации. После индукции, животные демонстрируют множество ключевых признаков клинической астмы, таких как: повышенные уровни IgE; воспаление дыхательных путей; гиперплазия бокаловидных клеток; эпителиальная гипертрофия; АНР го специфические стимулы; и раннюю и позднюю фазы бронхоспазма. Потенциальная эффективность соединения таким образом может быть оценена путем определения того, оказывается ли один или более этих клинических симптомов обращен или смягчен.

(b) Модели хронической провокации аллергеном.

Модели хронической провокации аллергеном имеют целью воспроизвести большее число признаков клинической астмы, таких как ремоделирование дыхательных путей и персистирующая АНР, чем модели острой провокации. Хотя аллергены, подобные используемым в моделях острой провокации аллергеном, могут использоваться в моделях хронической провокации аллергеном, животных подвергают повторному экспонированию дыхательных путей к низким уровням аллергена в течение максимум 12 недель. После индукции, животные демонстрируют множество ключевых признаков человеческой астмы, таких как: аллергензависимая сенсибилизация; Th2-зависимое аллергическое воспаление, характеризующееся эозинофильным притоком в слизистую оболочку дыхательных путей; АНР; и ремоделирование дыхательных путей, о котором свидетельствует гиперплазия бокаловидных клеток, эпителиальная гипертрофия, субэпителиальный или перибронхиолярный фиброз. Потенциальная эффективность соединения таким образом может быть оценена путем определения того, оказывается ли один или более этих клинических симптомов обращен или смягчен.

Пример 242: Модели псориаза.

Эффективность соединения по изобретению в лечении, профилактике и/или контроле псориаза могут быть оценены с использованием обычных животных моделей, включая различные модели животных, описанные в, например, *Boehncke et al., Clinics in Dermatology*, 25: 596-605 (2007).

Например, может быть использована модель мыши, основанная на адоптивном переносе CD4⁺CD45RB^{hi} Т-клеток, описанная в *Hong et al., J. Immunol.*, 162: 7480-7491 (1999). Кратко, самок мышей BALB/cBy (донор) и C.B.-17/Prkdc scid/scid (реципиент) размещали в среде без специфических патогенов и использовали в возрасте от 6 до 8 недель. CD4⁺ Т-клетки обогащали от спленоцитов BALB/cBy, используя набор обогащения мышьиных CD4. Клетки затем метили PE-конъюгированными анти-CD4, FITC-конъюгированными анти-CD45RB и APC-конъюгированными анти-CD25 антителами. Клетки сортировали, используя сортировщик клеток. Клетки CD4⁺CD45RB^{hi}CD25 собирали. Клетки повторно суспендировали в солевом растворе, и 4×10⁸ клеток/мышь вводили внутривенно мышам C.B.-17/Prkdc scid/scid. Мышам можно вводить LPS, цитокины или антитела по мере необходимости. Мышей проверяют в отношении внешних признаков поражений кожи два раза в неделю. После завершения, ухо, кожа спины, лимфатические узлы и селезенка могут быть собраны для дальнейших исследований *ex vivo*.

Пример 243: Модели склеродермии.

Эффективность соединения в лечении склеродермии может быть проверена с использованием модели животных. Примером модели животных является мышьяная модель склеродермии, индуцированной повторными местными инъекциями блеомицина ("BLM"), описанная, например, в статье *Yamamoto et al., J Invest Dermatol* 112: 456-462 (1999), которая полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Эта мышьяная модель обеспечивает кожный склероз, который близко напоминает системный склероз как гистологически, так и биохимически. Склеротические изменения, наблюдаемые в этой модели, включают, но не ограничены ими: утолщенные и гомогенные клубки коллагена и клеточные фильтраты; постепенное увеличение числа тучных клеток; дегрануляция тучных клеток; повышенное высвобождение гистамина; увеличение гидроксипролина в коже; наличие антинуклеарных антител в сыворотке; и сильная экспрессия мРНК трансформирующего фактора роста β-2. Поэтому эффективность соединения в лечении склеродермии может быть оценена путем контроля уменьшения одного или более этих изменений.

Кратко, следующие примеры процедур могут использоваться для получения мышьяной модели склеродермии: не содержащие специфических патогенов мыши BALB/c женского пола, и мыши C3H в возрасте 6 недель, массой приблизительно 20 г, приобретаются и поддерживаются при свободном доступе к пище и воде. BLM растворяют в PBS в различных концентрациях и стерилизуют фильтрацией. Аликвоты каждой концентрации BLM или PBS вводят подкожно в бритую спину мышей ежедневно в течение 1-4 недель с помощью иглы. Альтернативно, введение мышам осуществляют через день.

Гистопатологические и биохимические изменения могут быть оценены с использованием любых способов, обычно практикующихся в данной области. Например, гистопатологические изменения могут быть оценены с использованием стандартного метода авидин-биотин пероксидазы с моноклональным антителом анти-L3T4, моноклональным антителом анти-Lyt2, антителом к гистиоцитам мышей, моноклональным антителом к фактору стволовых клеток, поликлональным антителом к трансформирующему фактору роста- β и антителом к декорину. Экспрессия цитокина клеточных инфильтратов может быть оценена при помощи нескольких антител к цитокину. Уровень гидроксипролина может быть оценен с помощью гидролиза части кожи соляной кислотой, нейтрализации гидроксидом натрия и колориметрической оценки гидролятов при 560 нм с использованием п-диметиламинобензальдегида. Устойчивый к пепсину коллаген может быть оценен обработкой образца коллагена, извлеченного из тканей, от которых получена биопсия, и анализом путем электрофореза в концентрирующем полиакриламидном геле. Тучные клетки могут быть определены толуидиновым синим, и клетки, содержащие метакроматические гранулы, могут быть посчитаны под высоким увеличением с помощью оптического микроскопа. Уровни сыворотки различных цитокинов могут быть оценены твердофазным иммуоферментным анализом, и уровни мРНК цитокинов могут быть оценены полимеразной цепной реакцией с обратной транскриптазой. Аутоантитела в сыворотке могут быть детектированы с использованием ЗТЗ фибробластов в качестве субстрата для скрининга.

Пример 244 : модели миозита.

Эффективность соединения в лечении миозита (например, дерматомиозита) может быть проверена с использованием моделей животных, известных в данной области техники. Одним таким примером является собачья модель семейного дерматомиозита, описанная в Hargis et al., *AJP* 120(2) : 323-325 (1985). Другим примером является индуцированная миозином кролика мышьяная модель, описанная в Phyanagi et al., *Arthritis & Rheumatism*, 60(10): 3118-3127 (2009).

Кратко, используют 5-недельных мышей SJL/J мужского пола. Очищенный миозин из скелетной мышцы кролика (6,6 мг/мл) эмульгируют с равным количеством полного адьюванта Фройнда и 3,3 мг/мл *Mycobacterium butylicum*. Мышей неоднократно иммунизируют эмульгированным миозином кролика. Как только миозит индуцирован, фильтрация воспалительных клеток и некротические мышечные волокна должны быть очевидными в этой модели. В мышцах животных $CD4^+$ Т-клетки, главным образом, расположены в перимизи, и $CD8^+$ Т-клетки, главным образом, расположены в эндомизии и окружают некротические мышечные волокна. $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ и перфорин регулируются положительно, и молекула межклеточной адгезии 1 в мышцах увеличивается.

Чтобы оценить эффективность соединения, после введения соединения через соответствующий путь в указанной дозе, мышей умерщвляют и мышечные ткани собирают. Мышечную ткань немедленно замораживают в охлажденном изопентане, предварительно охлажденном в жидком азоте, и затем готовят криостатные срезы. Срезы окрашивают гематоксилином и эозином для подсчета числа инфильтрированных клеток. Получают три среза от каждой мыши, и получают микрофотографии. Для иммуногистохимических анализов криостатные срезы мышц высушивают и фиксируют в холодном ацетоне при -20°C . Слайды повторно гидратируют в PBS, и затем активность эндогенного пероксида блокируют инкубацией в 1%-м перексиде водорода. Срезы инкубируют в течение ночи с крысиным моноклональным антителом к CD4 мыши, крысиным моноклональным антителом к CD8 мыши, крысиным моноклональным антителом к F4/80 мыши или нормальным IgG крысы в разбавителе для антител. Образцы промывают PBS и инкубируют с биотин-конъюгированным антителом кролика к IgG крысы, предварительно обработанным 5%-й нормальной сывороткой мыши. После промывки PBS образцы инкубируют со стрептавидин-пероксидазой хрена. После промывки PBS диаминобензидин используется для визуализации.

Пример 245: модели синдрома Сьегрена.

Эффективность соединения в лечении синдрома Сьегрена может быть проверена с использованием моделей животных, известные в данной области техники, например, описанных в Chiorini et al., *Journal of Autoimmunity* 33: 190-196 (2009). Примеры включают: модель мыши, спонтанно развившаяся у первого поколения гибридов мышей NZB, скрещенных с мышами NZW (см., например, Jonsson et al., *Clin Immunol Immunopathol* 42: 93-101 (1987)); модель мыши, индуцированная внутрибрюшинной инъекцией неполного адьюванта Фройнда (id; Deshmukh et al., *J Oral Pathol Med* 38: 42-27 (2009)); NOD модель мыши, в которой фенотип Сьегрена развивается при специфических генотипах (см., например, Cha et al., *Arthritis Rheum* 46: 1390-1398 (2002); Kong et al., *Clin Exp Rheumatol* 16: 675-681 (1998); Podolin et al., *J Exp Med* 178: 793-803 (1993); и Rasooly et al., *Clin Immunol Immunopathol* 81: 287-292 (1996)); модель мыши, развивающаяся при непосредственной lpr мутации; модель мыши, развивающаяся у мышей с нокаутом Id3 (см., например, Li et al., *Immunity* 21: 551-560 (2004)); модель мыши, развивающаяся у мышей с нокаутом PI3K (см., например, Oak et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 16882-16887 (2006)); модель мыши, развивающаяся у суперэкспрессирующих BAFF трансгенных мышей (см., например, Groom et al., *J Clin Invest* 109: 59-68 (2002)); модель мыши, индуцированная инъекцией антигена Ro у мышей BALB/c (см., например, Oh-Hora et al., *Nat. Immunol* 9: 432-443 (2008)); модель мыши, индуцированная инъекцией угольной ангидразы II (см., например, Nishimori et al., *J Immunol* 154: 4865-4873 (1995)); модель мыши,

развивающаяся у суперэкспрессирующих IL-14 трансгенных мышей (см., например, Shen et al., *J Immunol* 177: 5676-5686 (2006)); и модель мыши, развивающаяся у IL-12-экспрессирующих трансгенных мышей (см., например, McGrath-Morrow et al., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: L837-846 (2006)).

Пример 246: модели заболеваний, опосредуемых иммунным комплексом.

Феномен Артюса представляет собой иммунный ответ типа 3 на иммунные комплексы, и таким образом, может быть механистической моделью, поддерживающей терапевтическую гипотезу для заболеваний, опосредуемых иммунным комплексом, таких как ревматоидный артрит, волчанка и другие аутоиммунные заболевания. Например, PI3K γ и δ дефицитные мыши могут использоваться в качестве экспериментальных моделей феномена Артюса и обеспечить оценку терапевтического потенциала соединения относительно лечения опосредуемых иммунным комплексом заболеваний. Феномен Артюса может быть индуцирован с использованием следующих экспериментальных процедур, как описано в Kongrad et al., *Journal of Biological Chemistry* (2008 283(48): 33296-33303).

PI3K γ - и PI3K δ -дефицитных мышей содержат в условиях сухого барьера. Мышей анестезируют кетаминном и ксилазином, и трахею канюлируют. Вводят соответствующее количество anti-OVA IgG Ab, очищенного от G-белка, и соответствующее количество антигена OVA вводят внутривенно. Для экспериментов с блокировкой PI3K вортманин вводят эндотрахеально вместе с введением anti-OVA igG. Мышей умерщвляют через 2-4 ч после инициирования воспаления и проводят желаемые оценки, используя способы, известные в данной области техники.

Пример 247: PI3-киназный тест Promega™.

Тестовый набор Promega ADP-Glo Max (Кат. № V7002) использовали, чтобы определить величины IC₅₀ для α , β , δ и γ изоформы человеческой киназы PI3 Класса I (Millipore). Образцы киназы (20 нМ α или δ , 40 нМ β или γ изоформы) инкубировали с соединением в течение 15 мин при комнатной температуре в реакционном буфере (15 мМ HEPES pH 7,4, 20 мМ NaCl, 1 мМ EGTA, 0,02% Tween 20, 10 мМ MgCl₂, 0,2 мг/мл бычьих γ -глобулинов) с последующим добавлением смеси АТФ/диС8-PtdInsP, получая конечные концентрации 3 мМ АТФ и 500 мкМ диС8-PtdInsP. Реакционные смеси инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч с последующим добавлением 25 мкл стоп-реагента. После 40-минутной инкубации при комнатной температуре добавляли 50 мкл смеси для детекции Promega с последующей инкубацией в течение 1 ч при комнатной температуре. Планшеты затем считывали спектрофотометре для прочтения планшетов Envision в люминисцентном режиме. Данные преобразовывали в % ингибирования, используя следующее уравнение:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 - \left(\left[\frac{S - Pos}{Neg - Pos} \right] * 100 \right)$$

где S обозначает люминесценцию образца, Pos обозначает положительный контроль без добавленного PI3K, Neg обозначает отрицательный контроль без добавленного соединения. Данные были затем получены как % ингибирование против концентрации соединения. Данные подвергают логистическому уравнению с4 параметрами, чтобы определить величины IC₅₀:

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{\max - \min}{1 - \left(\frac{IC_{50}^k}{[I]^k} \right)}$$

Некоторые соединения по изобретению тестировали в PI3-киназном тесте Promega, используя процедуры, как описано выше, чтобы определить величины IC₅₀ для α , β , δ и/или γ изоформы. Величины IC₅₀ представлены в табл. 2.

Пример 248: Изоформа-селективные клеточные тесты.

(a) PI3K- δ селективный тест.

Способность соединения к селективному ингибированию PI3K- δ можно оценить, используя клетки RAJI, т.е. В-лимфоциты, полученные от пациентов с лимфомой. Кратко, бессывороточные клетки RAJI стимулируют античеловеческим IgM, таким образом вызывая трансдукцию сигналов через В-клеточные рецепторы, как описано в, например, He et al., *Leukemia Research* (2009) 33: 798-802.

Трансдукция сигналов рецептора В-клеток важна для активации, дифференцировки и выживания В-клеток и некоторых происходящих из В-клеток раковых образований. Сокращение фосфо-АКТ показывает соединения, которые могут ингибировать В-клеточную пролиферацию и функцию при определенных заболеваниях. Контролируя сокращение фосфо-АКТ в стимулируемых клетках RAJI (используя, например, фосфо-АКТ антитела), можно оценить потенциальную эффективность соединения в селективном ингибировании PI3K δ .

Некоторые соединения по изобретению тестировали в модели клеток RAJI с использованием процедур, как описано выше. Величины IC₅₀ Для фосфо-АКТ представлены в табл. 2.

(b) PI3K- γ селективный тест.

Способность соединения к селективному ингибированию PI3K- γ можно оценить, используя макрофаги RAW264.7. Кратко, бессывороточные клетки RAW2647 стимулируются известным агонистом GPCR C5a. См., например, Camps et al., Nature Medicine (2005) 11(9):936-943. Клетки могут быть обработаны тестируемыми соединениями до, одновременно с или после стимуляции C5a. Клетки RAW 264.7 отвечают на фрагмент C5a комплемента посредством активации рецептора C5a, и рецептор C5a активирует макрофаги и вызывает миграцию клеток. Способность тестируемых соединений ингибировать C5a-опосредованное фосфорилирование АКТ указывает на селективное ингибирование PI3K- γ . Таким образом, контролируя сокращение фосфо-АКТ в стимулируемых клетках RAW264.7 (используя, например, фосфо-АКТ антитела), можно оценить потенциальную эффективность соединения в селективном ингибировании PI3K γ .

Некоторые соединения по изобретению тестировали в модели клеток RAW264.7 с использованием процедур, как описано выше. Величины IC₅₀ для фосфо-АКТ представлены в табл. 2.

(с) PI3K- α селективный тест.

Способность соединения к селективному ингибированию PI3K- α можно оценить, используя клетки SKOV-3, т.е. человеческую клеточную линию рака яичника. Кратко, клетки SKOV-3, в которых мутант PI3K α является конститутивно активным, могут быть обработаны тестируемыми соединениями. Способность тестируемых соединений ингибировать фосфорилирование АКТ в клетках SKOV-3 поэтому указывает на селективное ингибирование PI3K α . Таким образом, контролируя сокращение фосфо-АКТ в клетках SKOV-3 (используя, например, фосфо-АКТ антитела), можно оценить потенциальную эффективность соединения в селективном ингибировании PI3K α .

(d) PI3K- β селективный тест.

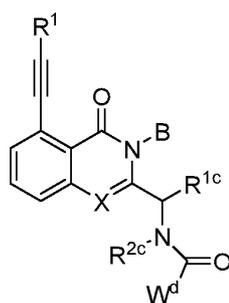
Способность соединения к селективному ингибированию PI3K- β можно оценить, используя клетки 786-О, т.е. человеческую клеточную линию рака почек. Кратко, 786-О клетки, в которых PI3K β является конститутивно активным, могут быть обработаны тестируемыми соединениями. Способность тестируемых соединений ингибировать фосфорилирование АКТ в клетках 786-О поэтому указывает на селективное ингибирование PI3K β . Таким образом, контролируя сокращение фосфо-АКТ в клетках 786-О (используя, например, фосфо-АКТ антитела), можно оценить потенциальную эффективность соединения в селективном ингибировании PI3K β .

Настоящее изобретение не должно быть ограничено в объеме частными вариантами осуществления, описанными здесь.

Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к описанным здесь будут очевидными для специалиста из предшествующего описания и сопровождающих фигур. Такие модификации находятся в рамках приложенной формулы изобретения. Здесь процитированы различные публикации, патенты и заявки на патент, сведения которых полностью включены в настоящее описание посредством ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I'')



(I'')

где:

R¹ обозначает водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или -COR²;

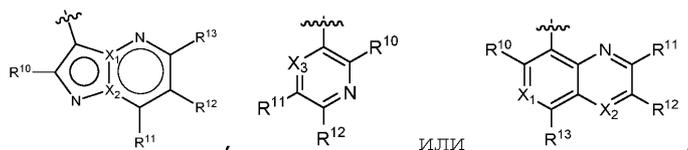
B обозначает водород, алкил, циклоалкил или арил;

R² обозначает водород;

R^{1c} обозначает водород или алкил;

R^{2c} обозначает водород;

W^d обозначает



где

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо означает C, CR^{13} или N; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо обозначает водород, алкил, арил, гетероарил, алкокси или amino;

X означает CR^{1a} или N;

где R^{1a} означает водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил или CN;

причем каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH, алкокси, NH_2 , NH(алкила), N(алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), CONH $_2$, CONH(алкила), CON(алкил) $_2$, S(O)(алкила), S(O) $_2$ (алкила), циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

причем каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, алкенила, алкинила, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH(алкила), N(алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), CONH $_2$, CONH(алкила), CON(алкил) $_2$, S(O)(алкила) или S(O) $_2$ (алкила);

где каждый алкил независимо означает C_1 - C_{10} алкил;

каждый алкенил независимо означает C_2 - C_{10} алкенил;

каждый алкинил независимо означает C_2 - C_{10} алкинил;

каждый алкокси независимо означает C_1 - C_{10} алкокси;

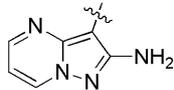
каждый циклоалкил независимо означает C_3 - C_{10} циклоалкил;

каждый арил независимо означает C_6 - C_{14} арил;

каждый гетероциклоалкил независимо означает 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый гетероарил независимо означает 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

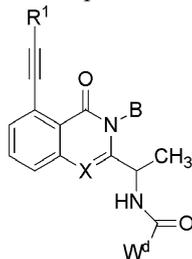
при условии, когда X обозначает CH, B обозначает незамещенный фенил и W^d обозначает



тогда R^1 не обозначает водород, метил, $(CH_2)NH_2$ или $(CH_2)_2NH_2$;

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

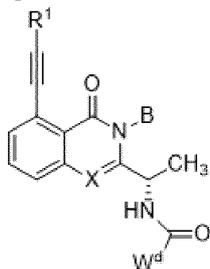
2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение Формулы (I'):



(I')

или фармацевтически приемлемую соль этого соединения.

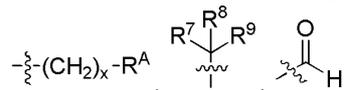
3. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R^1 обозначает разветвленный алкил, 5- или 6-членный

арил, 5-или 6-членный гетероарил, 5- или 6-членный циклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил,

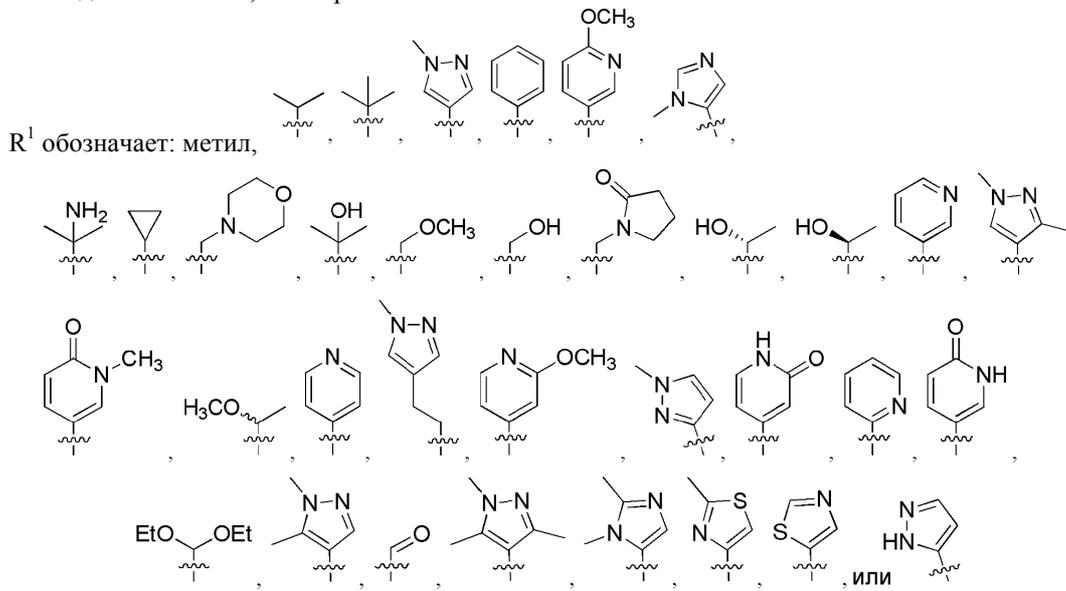


или циклопропил, причем R^A обозначает OH, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$x=1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ; и

R^7, R^8 и R^9 обозначают, каждый независимо, водород, OH, алкокси, NH_2 , NH (алкил), N (алкил) $_2$, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

5. Соединение по п.4, в котором



6. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R^1 обозначает 5-10-членный гетероарил.

7. Соединение по п.6, в котором R^1 обозначает 6-членный гетероарил.

8. Соединение по п.7, в котором R^1 обозначает пиридинил или пиримидинил.

9. Соединение по п.6, в котором R^1 обозначает 5-членный гетероарил.

10. Соединение по п.9, в котором R^1 обозначает тиазолил, пиразолил или имидазолил.

11. Соединение по любому из пп.6-10, в котором гетероарил замещен одним или более алкилами.

12. Соединение по любому из пп.1-11, в котором V обозначает арил или циклоалкил.

13. Соединение по п.12, в котором V обозначает арил или 3-6-членный циклоалкил.

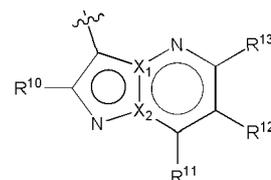
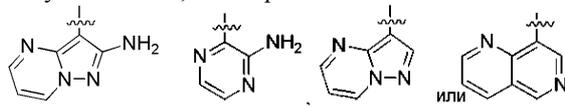
14. Соединение по п.13, в котором V обозначает фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^Z , причем каждый R^Z независимо обозначает галоген или алкил.

15. Соединение по п.14, в котором V обозначает незамещенный фенил.

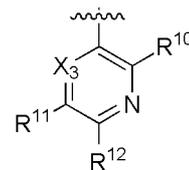


16. Соединение по п.13, в котором V обозначает

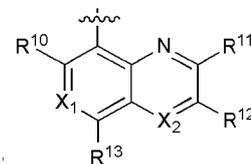
17. Соединение по любому из пп.1-16, в котором W^d обозначает



18. Соединение по любому из пп.1-16, в котором W^d обозначает, причем один из X_1 и X_2 обозначает C и другой обозначает N .



19. Соединение по любому из пп.1-16, в котором W^d обозначает
причем X₃ обозначает N или CR¹³.

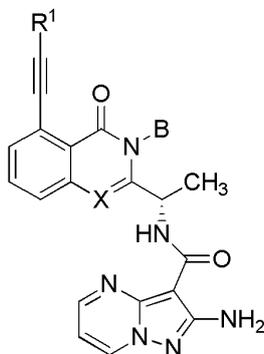


20. Соединение по любому из пп.1-16, в котором W^d обозначает
причем один из X₁ и X₂ обозначает N и другой обозначает CR¹³.

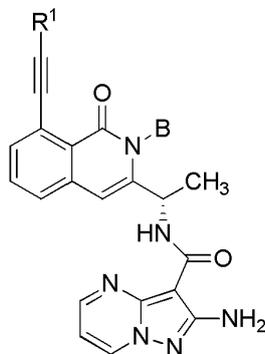
21. Соединение по любому из пп.1-20, в котором X обозначает CH.

22. Соединение по любому из пп.1-20, в котором X обозначает N.

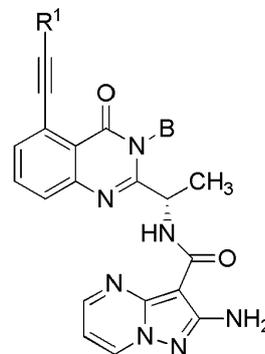
23. Соединение по п.3, представляющее собой соединение формулы II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI или XII:



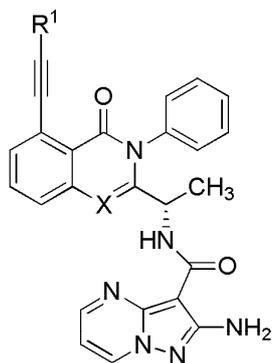
II,



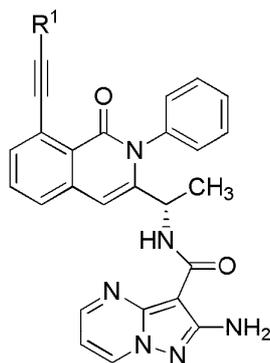
III,



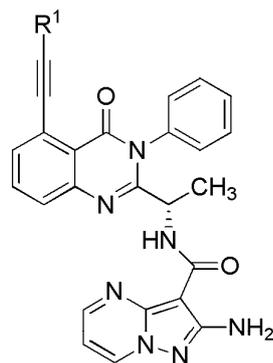
IV,



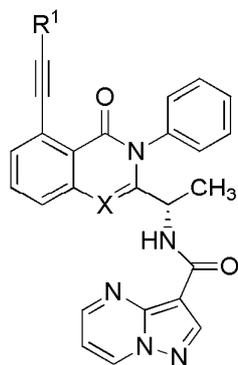
V,



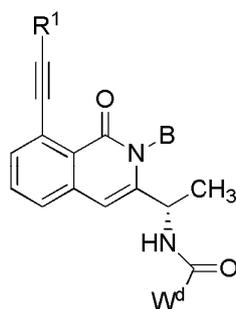
VI,



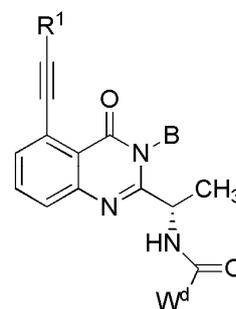
VII,



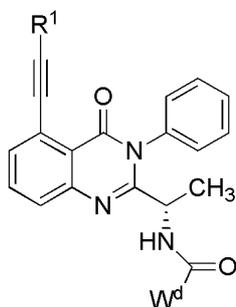
VIII,



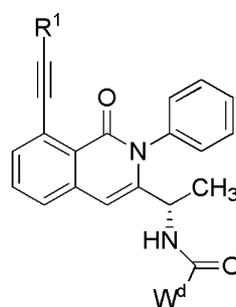
IX,



X,



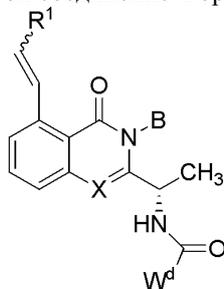
XI, или



XII,

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение, представляющее собой соединение Формулы (А):



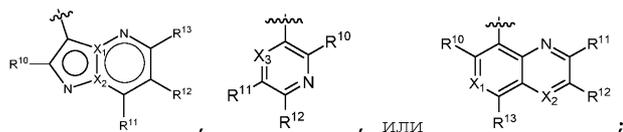
Формула (А),

где

R¹ обозначает водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или -COR²;

В обозначает водород, алкил, циклоалкил или арил;

R² обозначает водород;



W^d обозначает

где

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо означает C, CR^{13} или N;

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо обозначает водород, алкил, арил, гетероарил, алкокси или амино;

X означает CR^{1a} или N;

где R^{1a} означает водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил или CN;

причем каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, OH, алкокси, NH_2 , NH (алкила), N (алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), $CONH_2$, $CONH$ (алкила), CON (алкил) $_2$, S(O)(алкила), $S(O)_2$ (алкила), циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

причем каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, алкенила, алкинила, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкила), N (алкил) $_2$, COH, CO(алкила), COOH, COO(алкила), $CONH_2$, $CONH$ (алкила), CON (алкил) $_2$, S(O)(алкила) или $S(O)_2$ (алкила);

где каждый алкил независимо означает C_1 - C_{10} алкил;

каждый алкенил независимо означает C_2 - C_{10} алкенил;

каждый алкинил независимо означает C_2 - C_{10} алкинил;

каждый алкокси независимо означает C_1 - C_{10} алкокси;

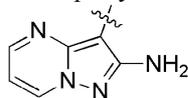
каждый циклоалкил независимо означает C_3 - C_{10} циклоалкил;

каждый арил независимо означает C_6 - C_{14} арил;

каждый гетероциклоалкил независимо означает 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый гетероарил независимо означает 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

при условии: когда X обозначает CH, B обозначает незамещенный фенил и W^d обозначает



, тогда R^1 не обозначает фенил;

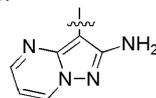
или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.24, в котором R^1 обозначает алкил или гетероарил.

26. Соединение по п.24 или 25, в котором B обозначает фенил.

27. Соединение по любому из пп.24-26, в котором X обозначает CH.

28. Соединение по любому из пп.24-26, в котором X обозначает N.

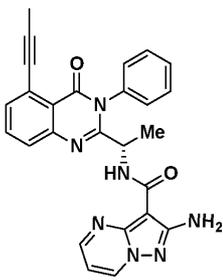
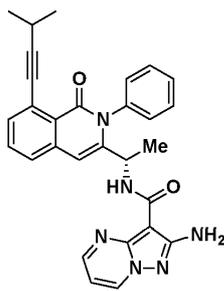
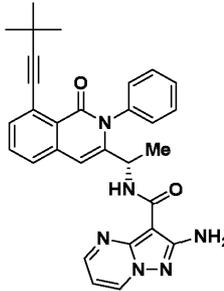
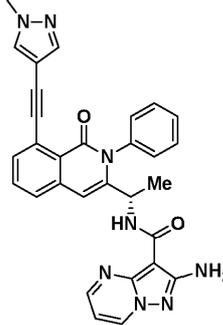
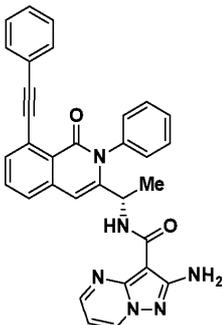
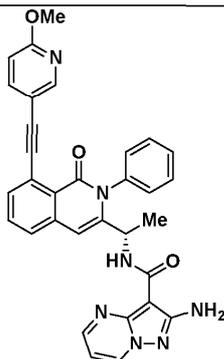
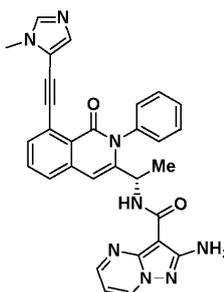
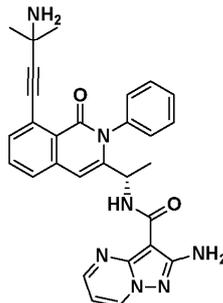
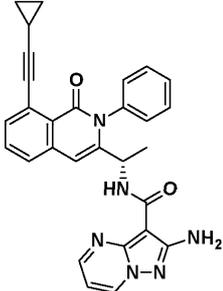
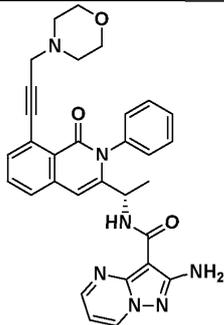
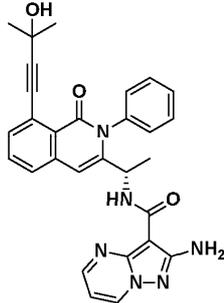
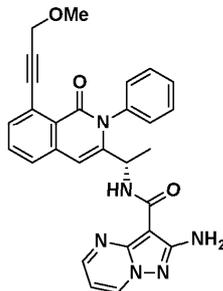


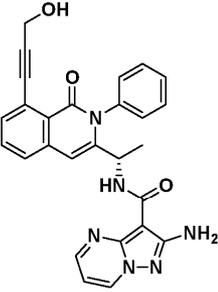
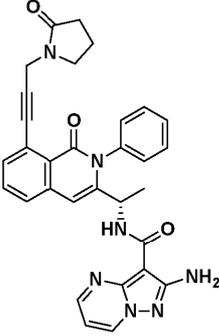
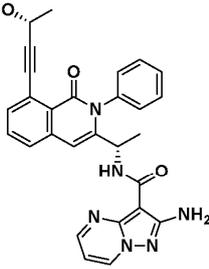
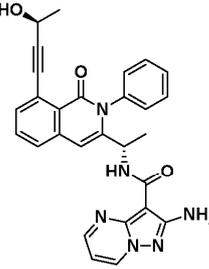
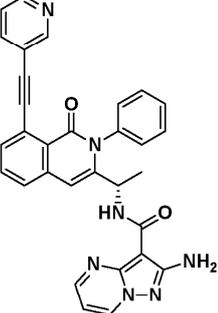
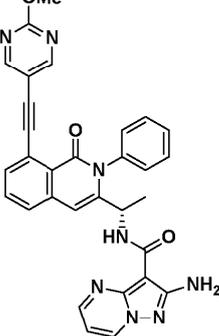
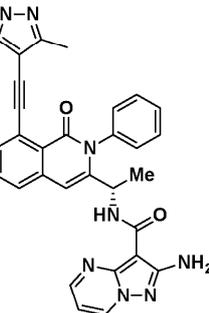
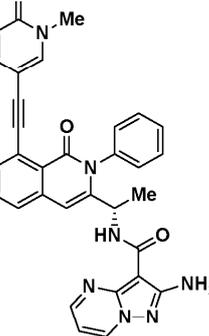
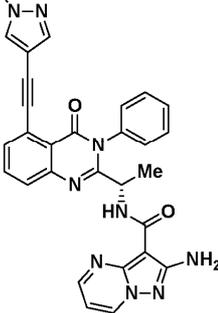
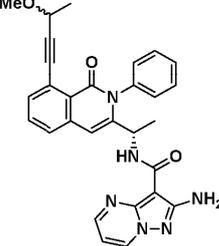
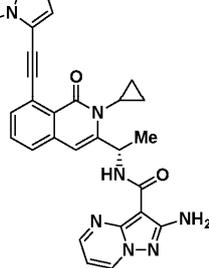
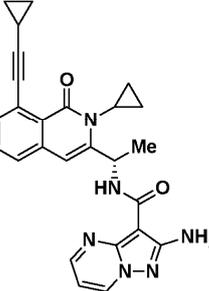
29. Соединение по любому из пп.24-28, в котором W^d обозначает

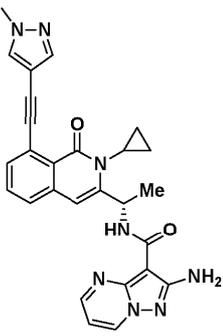
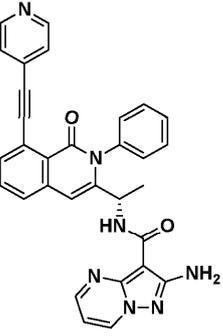
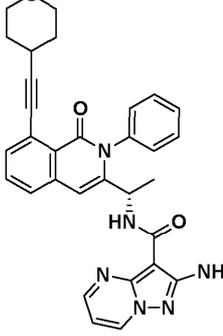
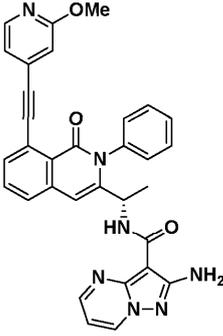
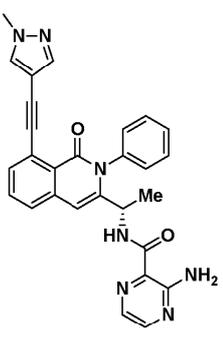
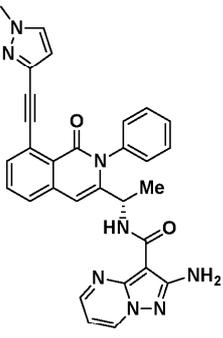
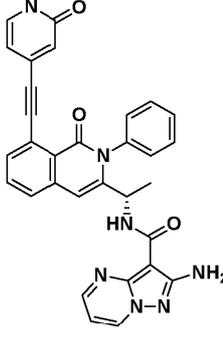
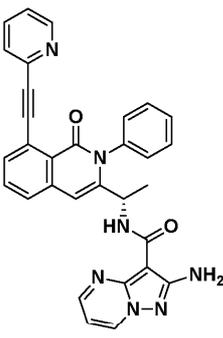
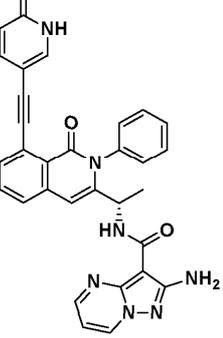
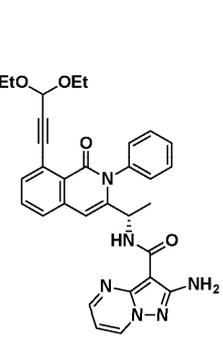
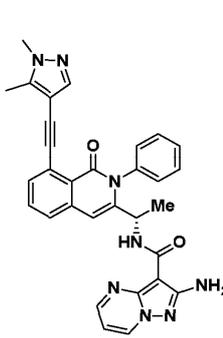
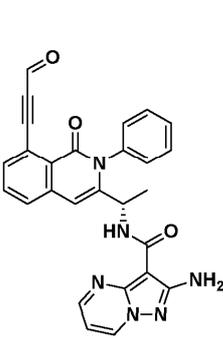
30. Соединение по п.1, в котором соединение находится в (S)-стереохимической конфигурации.

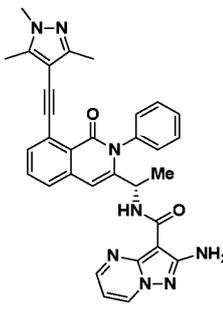
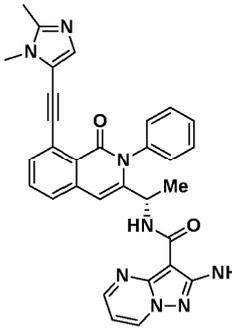
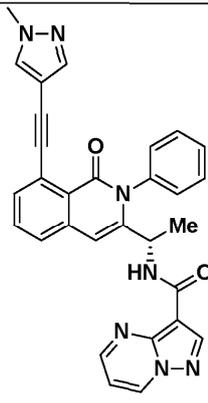
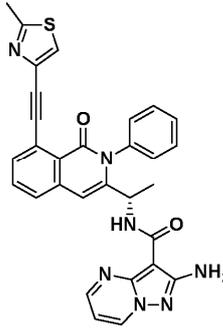
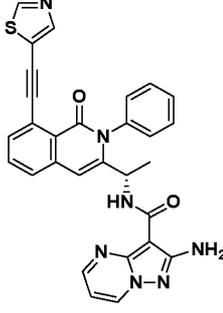
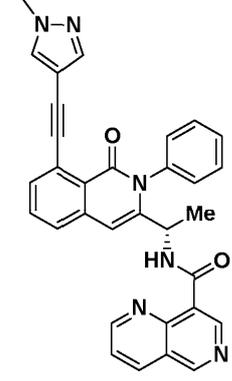
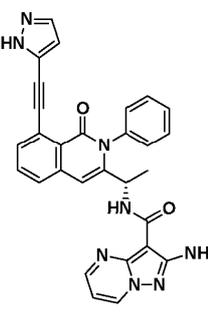
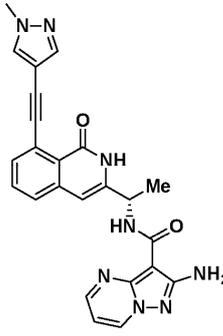
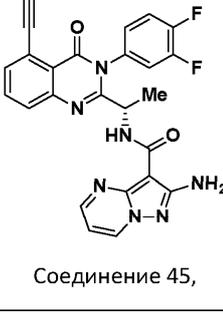
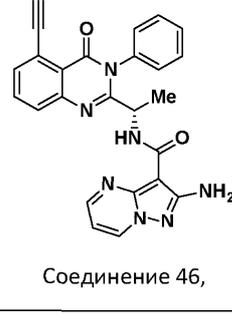
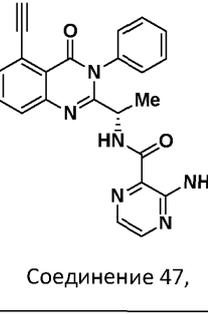
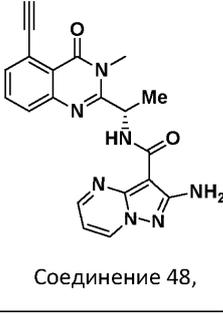
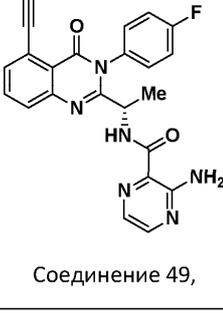
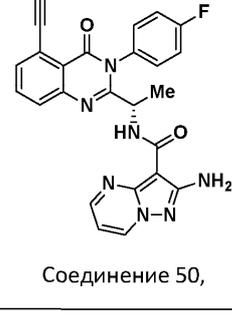
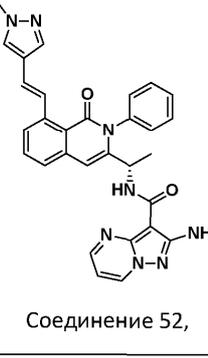
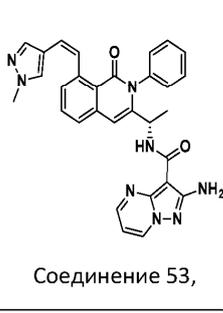
31. Соединение по п.1, представляющее собой S-энантиомер, имеющий энантиомерную чистоту больше чем 75%.

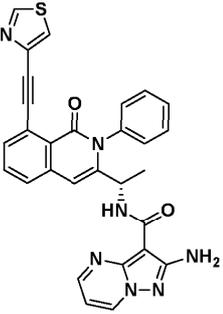
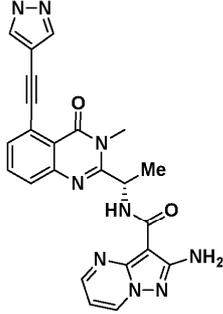
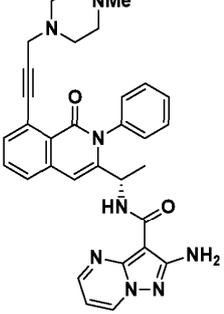
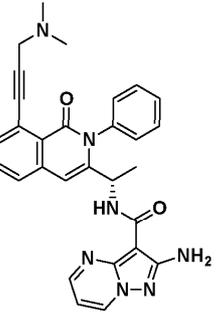
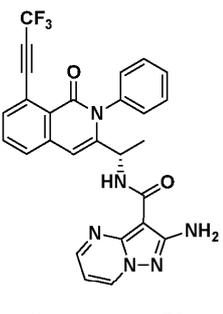
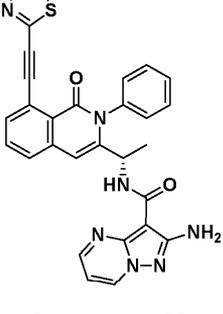
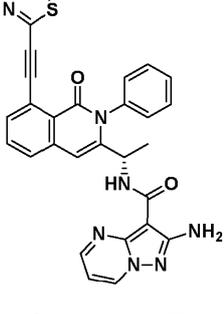
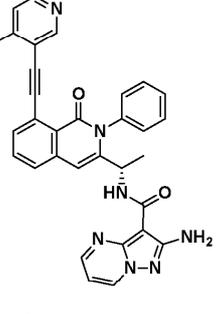
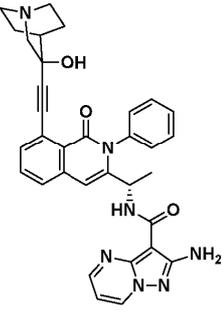
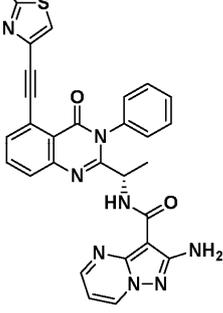
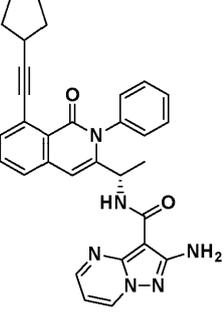
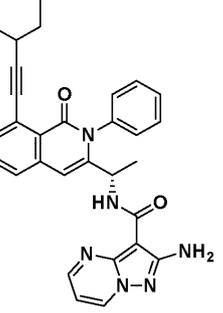
32. Соединение по п.1 или 24, где соединение представляет собой

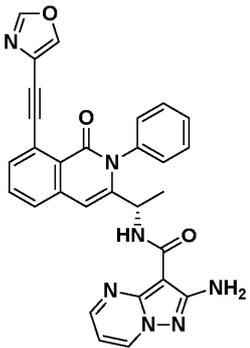
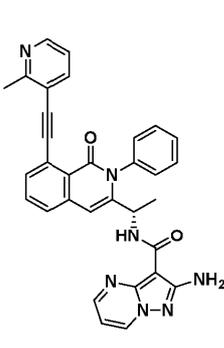
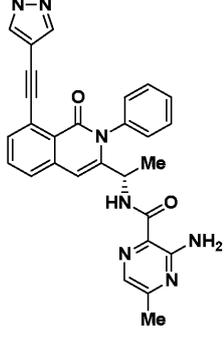
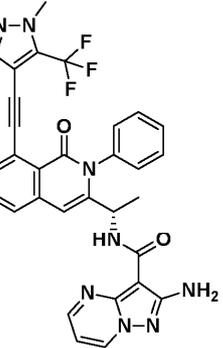
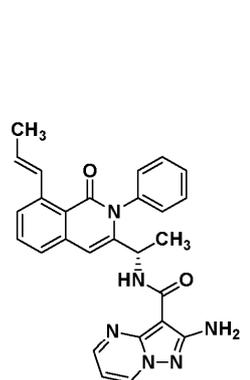
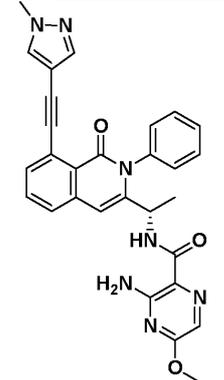
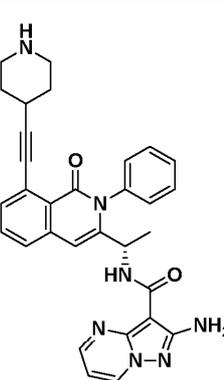
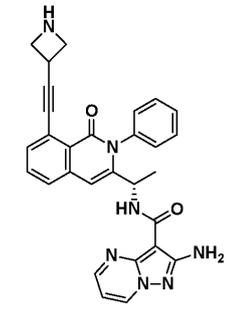
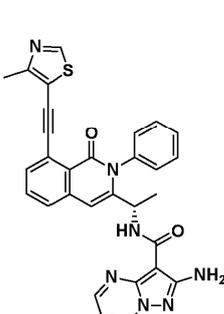
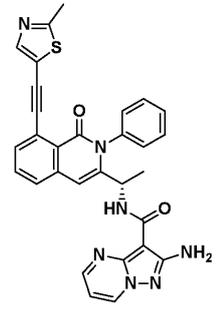
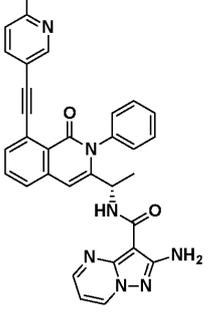
 <p>Соединение 1,</p>	 <p>Соединение 2,</p>	 <p>Соединение 3,</p>	 <p>Соединение 4,</p>
 <p>Соединение 5,</p>	 <p>Соединение 6,</p>	 <p>Соединение 7,</p>	 <p>Соединение 8,</p>
 <p>Соединение 9,</p>	 <p>Соединение 10,</p>	 <p>Соединение 11,</p>	 <p>Соединение 12,</p>

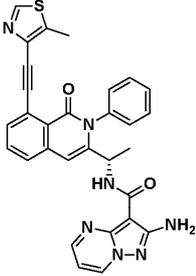
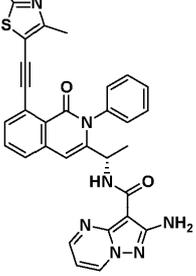
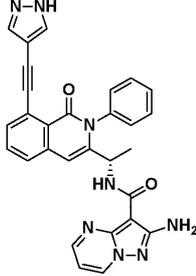
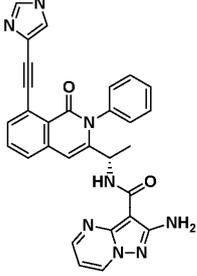
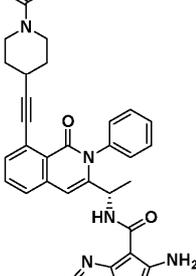
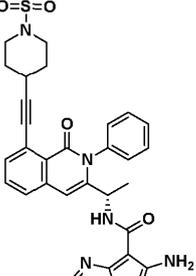
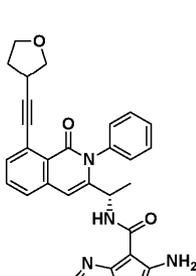
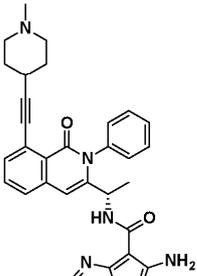
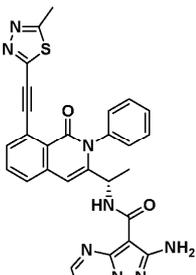
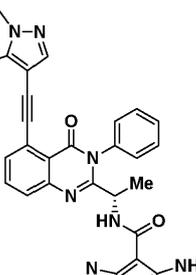
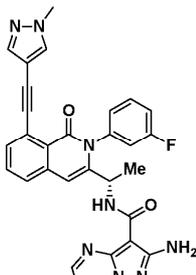
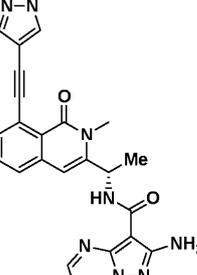
 <p>Соединение 13,</p>	 <p>Соединение 14,</p>	 <p>Соединение 15,</p>	 <p>Соединение 16,</p>
 <p>Соединение 17,</p>	 <p>Соединение 18,</p>	 <p>Соединение 19,</p>	 <p>Соединение 20,</p>
 <p>Соединение 21,</p>	 <p>Соединение 22,</p>	 <p>Соединение 23,</p>	 <p>Соединение 24,</p>

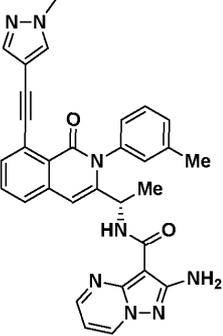
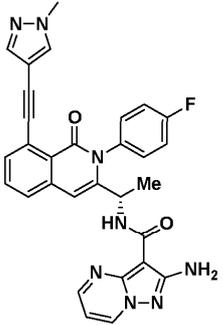
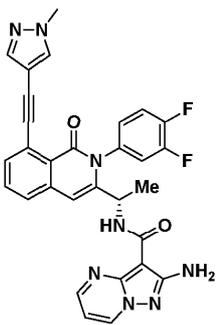
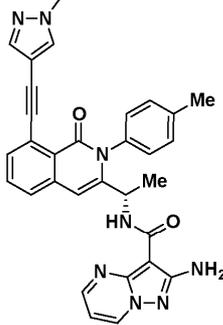
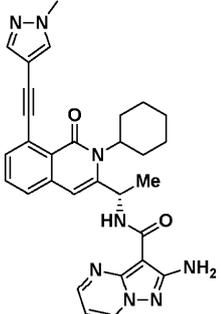
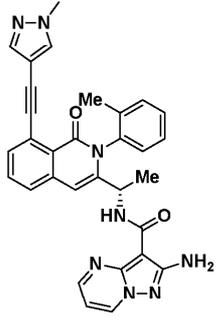
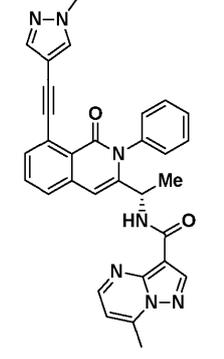
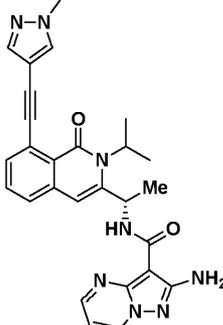
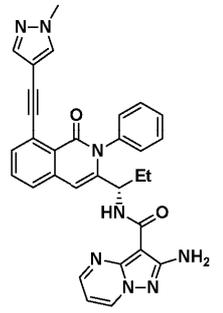
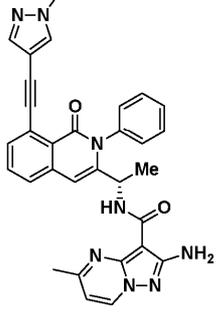
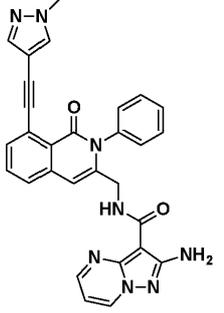
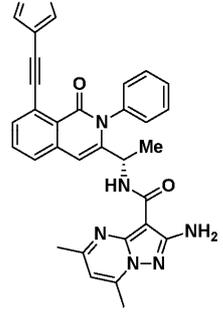
 <p>Соединение 25,</p>	 <p>Соединение 26,</p>	 <p>Соединение 27,</p>	 <p>Соединение 28,</p>
 <p>Соединение 29,</p>	 <p>Соединение 30,</p>	 <p>Соединение 31,</p>	 <p>Соединение 32,</p>
 <p>Соединение 33,</p>	 <p>Соединение 34,</p>	 <p>Соединение 35,</p>	 <p>Соединение 36,</p>

 <p>Соединение 37,</p>	 <p>Соединение 38,</p>	 <p>Соединение 39,</p>	 <p>Соединение 40,</p>
 <p>Соединение 41,</p>	 <p>Соединение 42,</p>	 <p>Соединение 43,</p>	 <p>Соединение 44,</p>
 <p>Соединение 45,</p>	 <p>Соединение 46,</p>	 <p>Соединение 47,</p>	 <p>Соединение 48,</p>
 <p>Соединение 49,</p>	 <p>Соединение 50,</p>	 <p>Соединение 52,</p>	 <p>Соединение 53,</p>

 <p>Соединение 54,</p>	 <p>Соединение 55,</p>	 <p>Соединение 56,</p>	 <p>Соединение 57,</p>
 <p>Соединение 58,</p>	 <p>Соединение 59,</p>	 <p>Соединение 60,</p>	 <p>Соединение 61,</p>
 <p>Соединение 62,</p>	 <p>Соединение 63,</p>	 <p>Соединение 64,</p>	 <p>Соединение 65,</p>

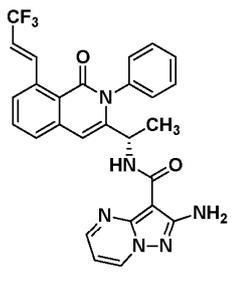
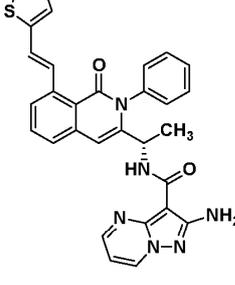
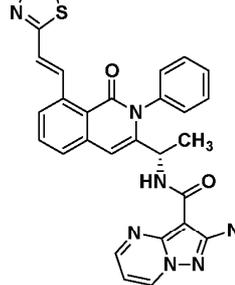
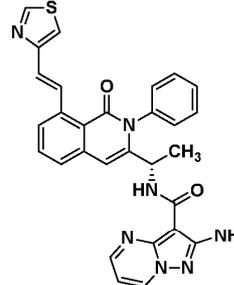
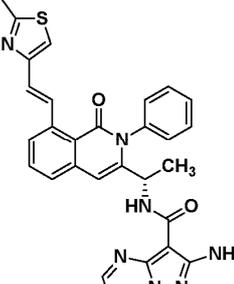
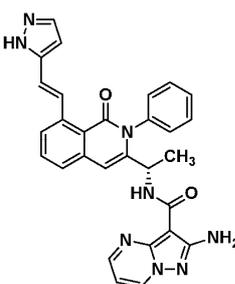
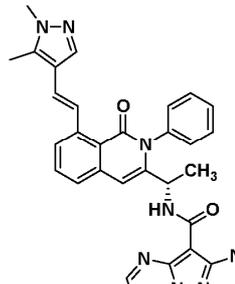
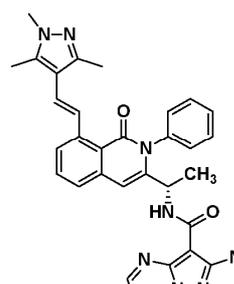
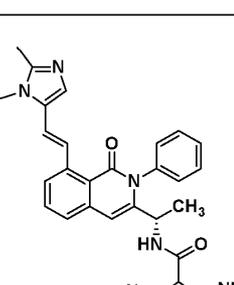
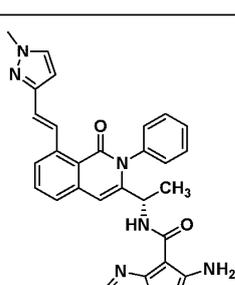
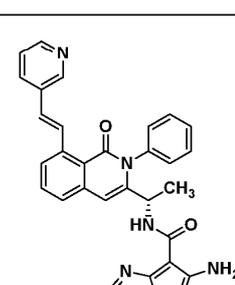
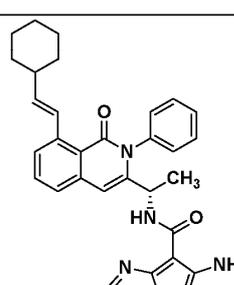
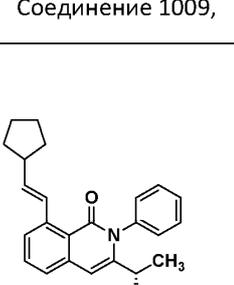
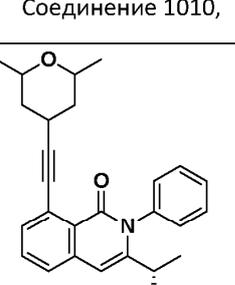
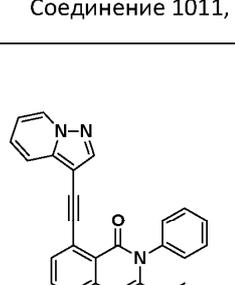
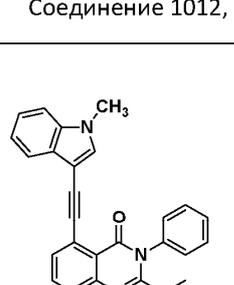
 <p>Соединение 66,</p>	 <p>Соединение 67,</p>	 <p>Соединение 68,</p>	 <p>Соединение 69,</p>
 <p>Соединение 70,</p>	 <p>Соединение 71,</p>	 <p>Соединение 72,</p>	 <p>Соединение 73,</p>
 <p>Соединение 74,</p>	 <p>Соединение 75,</p>	 <p>Соединение 76,</p>	 <p>Соединение 77,</p>

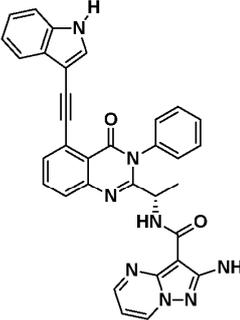
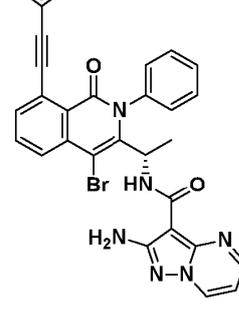
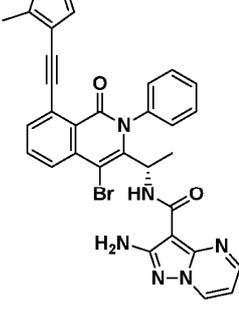
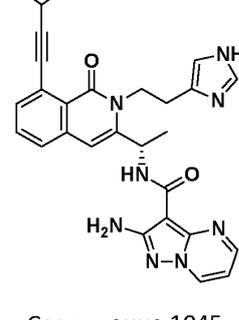
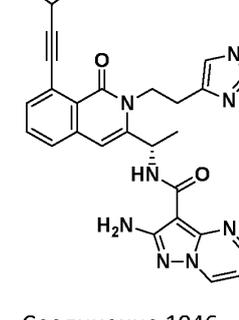
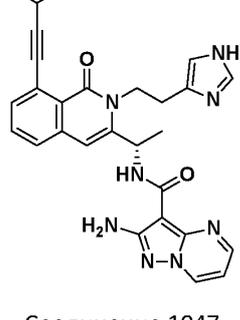
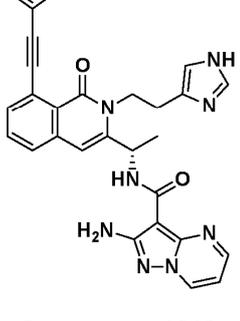
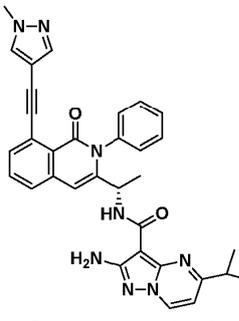
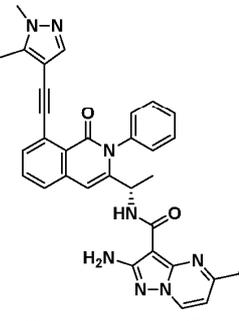
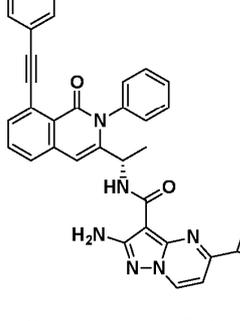
 <p>Соединение 78,</p>	 <p>Соединение 79,</p>	 <p>Соединение 80,</p>	 <p>Соединение 81,</p>
 <p>Соединение 82,</p>	 <p>Соединение 83,</p>	 <p>Соединение 84,</p>	 <p>Соединение 85,</p>
 <p>Соединение 86,</p>	 <p>Соединение 88,</p>	 <p>Соединение 93,</p>	 <p>Соединение 94,</p>

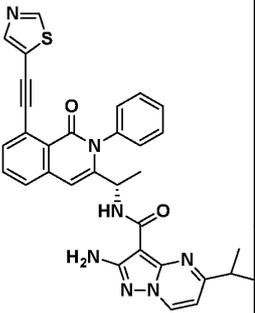
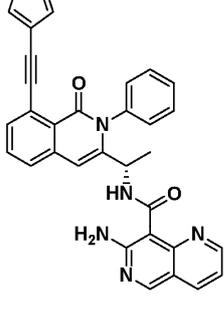
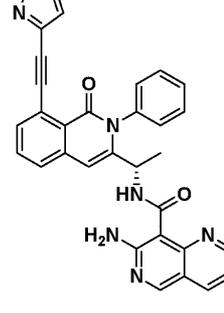
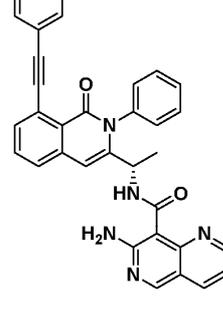
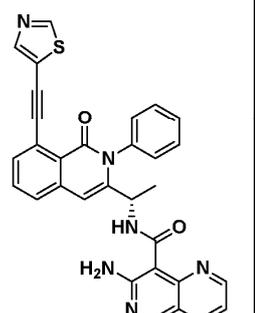
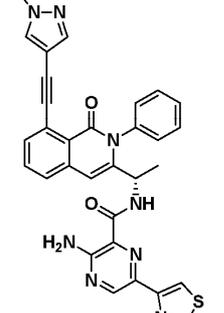
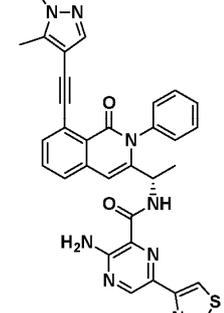
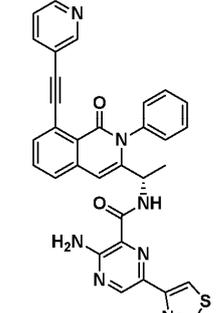
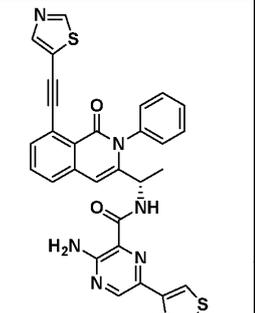
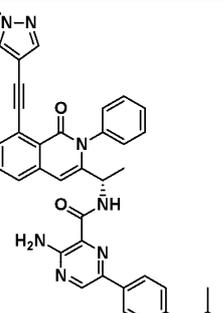
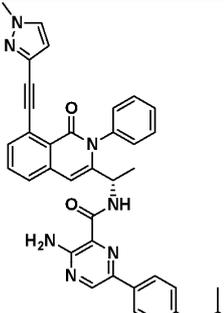
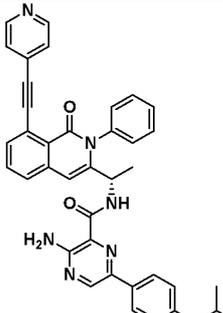
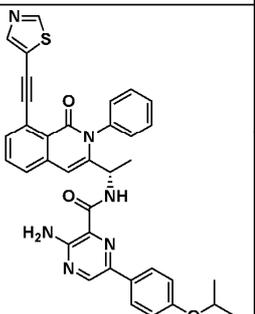
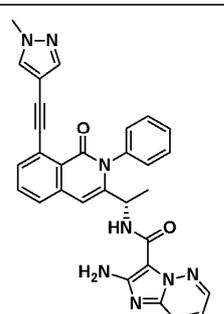
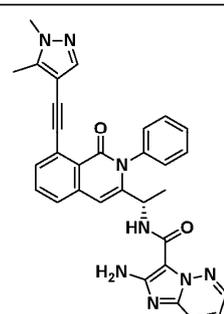
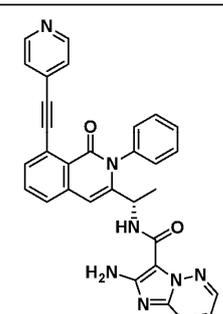
 <p>Соединение 95,</p>	 <p>Соединение 96,</p>	 <p>Соединение 97,</p>	 <p>Соединение 98,</p>
 <p>Соединение 99,</p>	 <p>Соединение 101,</p>	 <p>Соединение 102,</p>	 <p>Соединение 103,</p>
 <p>Соединение 105,</p>	 <p>Соединение 106,</p>	 <p>Соединение 107, or</p>	 <p>Соединение 108,</p>

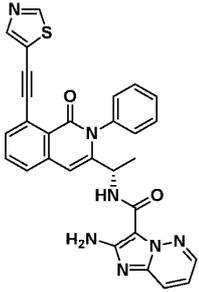
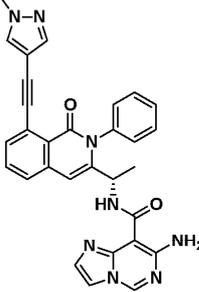
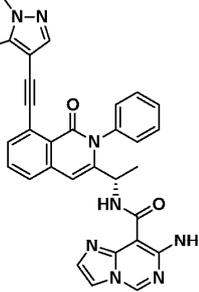
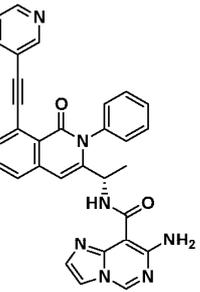
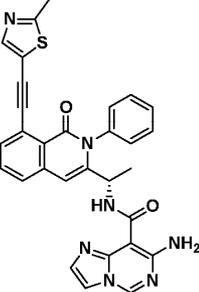
или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по п.1 или 24, где соединение представляет собой

 <p>Соединение 1001,</p>	 <p>Соединение 1002,</p>	 <p>Соединение 1003,</p>	 <p>Соединение 1004,</p>
 <p>Соединение 1005,</p>	 <p>Соединение 1006,</p>	 <p>Соединение 1007,</p>	 <p>Соединение 1008,</p>
 <p>Соединение 1009,</p>	 <p>Соединение 1010,</p>	 <p>Соединение 1011,</p>	 <p>Соединение 1012,</p>
 <p>Соединение 1013,</p>	 <p>Соединение 1014,</p>	 <p>Соединение 1016,</p>	 <p>Соединение 1017,</p>

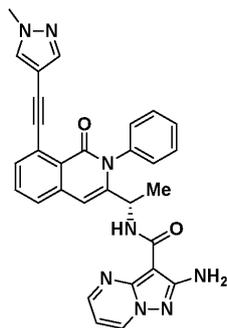
 <p>Соединение 1018,</p>	 <p>Соединение 1041,</p>	 <p>Соединение 1042,</p>	 <p>Соединение 1043,</p>
 <p>Соединение 1044,</p>	 <p>Соединение 1045,</p>	 <p>Соединение 1046,</p>	 <p>Соединение 1047,</p>
 <p>Соединение 1048,</p>	 <p>Соединение 1049,</p>	 <p>Соединение 1050,</p>	 <p>Соединение 1051,</p>

 <p>Соединение 1052,</p>	 <p>Соединение 1053,</p>	 <p>Соединение 1054,</p>	 <p>Соединение 1055,</p>
 <p>Соединение 1056,</p>	 <p>Соединение 1057,</p>	 <p>Соединение 1058,</p>	 <p>Соединение 1059,</p>
 <p>Соединение 1060,</p>	 <p>Соединение 1061,</p>	 <p>Соединение 1062,</p>	 <p>Соединение 1063,</p>
 <p>Соединение 1064,</p>	 <p>Соединение 1069,</p>	 <p>Соединение 1070,</p>	 <p>Соединение 1071,</p>

 <p>Соединение 1072,</p>	 <p>Соединение 1073,</p>	 <p>Соединение 1074,</p>	 <p>Соединение 1075, or</p>
 <p>Соединение 1076,</p>			

или его фармацевтически приемлемая соль.

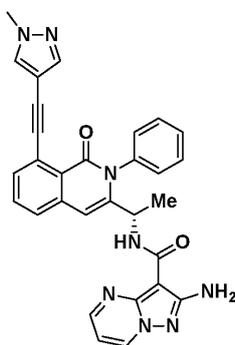
34. Соединение по п. 1, представляющее собой:



Соединение 4,

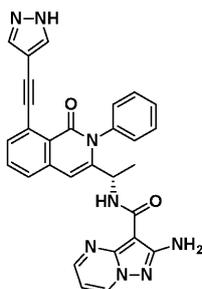
или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по п. 1, представляющее собой:



Соединение 4.

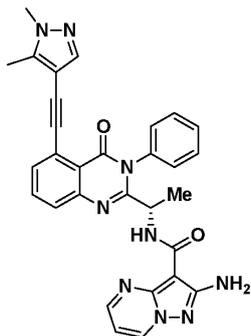
36. Соединение по п. 1, представляющее собой:



Соединение 80,

или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение по п.1, представляющее собой:



Соединение 88,

или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-37 и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

39. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.34 и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

40. Способ лечения или профилактики опосредуемого Р1ЗК нарушения у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-37 или композиции по пп.38 или 39.

41. Способ по п.40, в котором опосредуемое Р1ЗК нарушение представляет собой нарушение, опосредуемое Р1ЗК-γ.

42. Способ по п.40, в котором опосредуемое Р1ЗК нарушение представляет собой рак, воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание.

43. Способ по п.42, в котором опосредуемое Р1ЗК нарушение представляет собой рак.

44. Способ по п.43, в котором рак представляет собой гематологический рак.

45. Способ по п.44, в котором гематологический рак представляет собой лейкоз или лимфому.

46. Способ по п.44, в котором гематологический рак представляет собой острый лимфолейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), пролимфоцитарный лейкоз (PLL), волосатоклеточный лейкоз (HLL) и макроглобулинемию Вальденстрема (WM); периферические Т-клеточные лимфомы (PTCL), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), лейкоз из больших зернистых лимфоцитов (LGL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), лимфому Ходжкина (HL), неходжкинскую лимфому (NHL), фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), мастоцитоз, множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS) или миелопролиферативное нарушение (MPD).

47. Способ по п.43, в котором рак выбран из одного или более следующих видов, представляющих собой: рак мозга, рак кожи, рак головы и шеи, нейроэндокринный рак, рак поджелудочной железы, рак легких, рак молочной железы, рак предстательной железы, тестикулярный рак, рак пищевода, рак печени, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак яичников, рак шейки матки, рак матки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак почки и вирусиндуцированный рак.

48. Способ по п.43, в котором рак выбран из одного или более следующих видов, представляющих собой: медуллобластому, базальную клеточную карциному, глиому, гепатоцеллюлярный рак, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), меланому, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT), саркому мягких тканей, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеосаркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, лейомиосаркому, переходно-клеточный рак в мочевом пузыре, эпителиальную карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточный рак, злокачественную гепатому, карциноидную опухоль и глиобластому.

49. Способ по п.43, в котором рак представляет собой солидную опухоль.

50. Способ по п.49, в котором солидная опухоль представляет собой меланому, рак легких, рак головы и шеи, почечно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак прямой кишки, глиобластому, рак надпочечника, мезотелиома, колоректальный рак, рак яичников, рак эндометрия или уротелиальная карцинома.
51. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой рак молочной железы.
52. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой рак головы и шеи.
53. Способ по п.52, в котором рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному.
54. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой рак легкого.
55. Способ по п.54, в котором рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
56. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой меланому.
57. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой рак прямой кишки.
58. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой глиобластому.
59. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой почечно-клеточную карциному.
60. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой рак надпочечника.
61. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой мезотелиому.
62. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой колоректальный рак.
63. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой рак яичников.
64. Способ по п.50, в котором солидная опухоль представляет собой рак эндометрия.
65. Способ по п.50, где солидная опухоль представляет собой уротелиальную карциному.
66. Способ по п.49, где солидная опухоль представляет собой переходно-клеточную карциному мочевого пузыря.
67. Способ по любому из пп.43-66, в котором рак представляет собой метастатический рак.
68. Способ по любому из пп.43-66, в котором рак рецидивирует после или является рефрактерным к предшествующей терапии.
69. Способ по п.42, в котором РІЗК опосредованное нарушение представляет собой поражение костей.
70. Способ по п.69, где нарушение является следствием нарушения функции остеокластов.
71. Способ по п.42, в котором РІЗК опосредованное нарушение представляет собой респираторное заболевание, выбранное из группы, состоящей из астмы, муковисцидоза, эмфиземы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронического бронхита, бронхоэктаза, острого респираторного дистресс-синдрома, заболевания респираторного тракта, легочного фиброза и легочной гипертензии.
72. Способ по любому из пп.40-71, в котором терапевтически эффективное количество соединения составляет от 0,1 мг до 100 мг в сутки, от 1 мг до 50 мг в сутки, от 5 мг до 40 мг в сутки или от 10 мг до 30 мг в сутки.
73. Способ по любому из пп.40-71, в котором соединение вводят через сутки.
74. Способ по любому из пп.40-71, в котором соединение вводят один раз в сутки.
75. Способ по любому из пп.40-71, в котором соединение вводят два раза в сутки.
76. Способ по любому из пп.40-75, в котором соединение вводят перорально.
77. Способ по любому из пп.40-75, в котором соединение вводят путем ингаляции.
78. Способ по любому из пп.40-77, дополнительно включающий введение пациенту одного или более других терапевтических агентов, представляющих собой GS-1101 (Cal-101), AMG319, Norvir (ритонавир), GM-CSF, гемцитабин, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел, 5-FU, темозоломид, акситиниб или XL-184, или их смесь.
79. Способ по п.78, в котором другой терапевтический агент представляет собой GS-1101 (Cal-101) или AMG319, или их смесь.
80. Способ по п.78, в котором другой терапевтический агент представляет собой Norvir (ритонавир), GM-CSF, гемцитабин, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел, 5-FU или темозоломид.
81. Способ по п.78, в котором терапевтический агент представляет собой акситиниб или XL-184.
82. Способ по любому из пп.40-77, дополнительно включающий введение субъекту радиационной терапии.
83. Способ по п.82, в котором соединение или композицию вводят после радиационной терапии.
84. Способ по п.82, в котором соединение или композицию вводят одновременно с радиационной терапией.
85. Способ по п.82, в котором соединение или композицию вводят отдельно после прекращения радиационной терапии.
86. Способ по любому из пп.40-85, в котором пациентом является человек.

