

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490151 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.24(22) Дата подачи заявки
2022.08.08(51) Int. Cl. C07D 405/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ИЗОФОРМУ АЛЬФА Р1ЗК, И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 63/231,156

(32) 2021.08.09

(33) US

(86) PCT/US2022/039674

(87) WO 2023/018636 2023.02.16

(71) Заявитель:

СКОРПИОН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

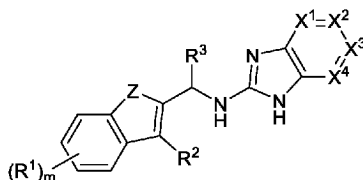
(72) Изобретатель:

Ст.Жан, мл., Дэвид (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, которые ингибируют изоформу альфа (P1ЗKα) фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (P1ЗK). Эти химические соединения полезны, например, для лечения состояния, заболевания или расстройства, при котором повышенная (например, чрезмерная) активация P1ЗKα способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или расстройства (например, онкологического заболевания) у субъекта (например, человека). Данное изобретение также предлагает композиции, содержащие их и способы их использования и изготовления.



A1

202490151

202490151

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580322EA/032

СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ИЗОФОРМУ АЛЬФА PI3K, И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к соединениям Формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, которые ингибируют изоформу альфа (PI3K α) фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K). Эти химические соединения полезны, например, для лечения состояния, заболевания или расстройства, при котором повышенная (например, чрезмерная) активация PI3K α способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или расстройства (например, онкологического заболевания) у субъекта (например, человека). Данное изобретение также предлагает композиции, содержащие их и способы их применения и изготовления.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Изоформа альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K) (PI3K α), кодируемая геном *PIK3CA*, является частью сигнальной сети PI3K/AKT/TOR и изменяется при некоторых видах онкологического заболевания человека. Несколько исследователей продемонстрировали, что передача сигналов PI3K/AKT участвует в физиологических и патофизиологических функциях, которые управляют прогрессированием опухоли, таких как метаболизм, рост клеток, пролиферация, ангиогенез и метастазирование. (См., Fruman, D.A. *The PI3K Pathway in Human Disease*. Cell 2017, 170, 605-635 and Janku, F. et al., *Targeting the PI3K pathway in cancer: Are we making headway?* Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018, 15, 273-291.) Подавление (например, фармакологическое или генетическое) передачи сигналов PI3K/AKT/TOR может вызвать гибель клеток онкологического заболевания и регрессию роста опухоли.

Путь PI3K можно активировать, например, посредством точечной мутации гена *PIK3CA* или посредством инактивации гена гомолога фосфатазы и тензина (*PTEN*). Активация этого пути происходит около в 30-50% случаев онкологического заболевания у человека и способствует устойчивости к различным противораковым способам лечения. (См., Martini, M. et al., *PI3K/AKT signaling pathway and cancer: An updated review*. Ann. Med. 2014, 46, 372-383 и Bauer, T.M. et al., *Targeting PI3 kinase in cancer*. Pharmacol. Ther. 2015, 146, 53-60.) PI3K состоит из трех субъединиц: p85 регуляторная субъединица, p55 регуляторная субъединица и p110 каталитическая субъединица. В зависимости от различной структуры и специфических субстратов PI3K подразделяют на 3 класса: классы I, II и III. PI3K класса I включают PI3K класса IA и класса IB. PI3K класса IA, гетеродимер регуляторной субъединицы p85 и каталитической субъединицы p110, является типом, наиболее явно вовлеченным в развитие онкологического заболевания у человека. Класс IA PI3K включает каталитические субъединицы p110 α , p110 β и p110 δ , полученные из разных генов (*PIK3CA*, *PIK3CB* и *PIK3CD*, соответственно), тогда как p110 γ , продуцируемая *PIK3CG*, представляет собой единственную каталитическую субъединицу в классе IB

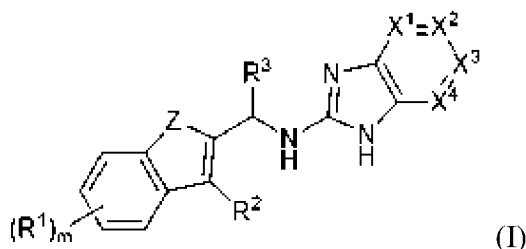
PI3K. *PIK3CA*, ген, кодирующий субъединицу p110 α , часто мутирует или амплифицируется при многих видах онкологического заболевания человека, таких как онкологическое заболевание молочной железы, онкологическое заболевание толстой кишки, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание шейки матки, онкологическое заболевание простаты и онкологическое заболевание легких. (См., Samuels Y, et al. High frequency of mutations of the *PIK3CA* gene in human cancers. *Science*. 2004;304:554.)

Однако разработка ингибиторов PI3K была проблематичной по нескольким причинам, включая (i) адаптивные молекулярные механизмы при терапевтическом ингибировании PI3K, (ii) неспособность специфически ингибировать передачу сигналов посредством мутаций PI3CA, сохраняя при этом эндогенную p110 α , (iii) ограниченное использование этих ингибиторов в терапии в рациональных комбинациях, в том числе с сильной механистической поддержкой и (iv) дозозаменяющая токсичность, которая предотвращает устойчивое подавление пути PI3K. (См., Hanks et al., *Challenges for the Clinical Development of PI3K Inhibitors: strategies to Improve Their Impact in solid Tumors*, *Cancer Discovery*, April 2019;9: 482-491.) Кроме того, существуют другие факторы и компенсаторные пути, информация о которых получена как из клинических, так и из лабораторных исследований *in vitro*, которые влияют на передачу сигналов PI3K, такие как мутации HRAS и KRAS, которые снижают восприимчивость к ингибиторам PI3K (и их нокдаун, как было показано, улучшает чувствительность к ингибиторам PI3K). (См., Misra, R.; *PI3K Inhibitors in Cancer: Clinical Implications and Adverse Effects*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3464.)

Делеции домена в *PIK3CA* могут значительно активировать передачу сигналов PI3K и также повышать чувствительность к ингибиторам PI3K. (См., Croessmann, S. et al., *Clin. Cancer Res.* 2018, 24, 1426-1435). Таким образом, нацеливание на PI3K α представляет собой подход к лечению пролиферативных нарушений, таких как рак.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой O или NR^x;

R^x представляет собой водород, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил;

каждый R¹ независимо выбран из галогена;

m равен 0, 1, 2 или 3;

R² представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C3-C6

циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора;

R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой N, CH или CR^4 , где не более двух из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 могут представлять собой N;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C1-C6 алкила, необязательно замещенного $-NR^A R^B$, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкила, гидроксила, циано, $-CO_2H$, $-NR^A R^B$, $-C(=O)NR^C R^D$, $-SO_2(NR^E R^F)$, $-SO_2(C1-C6 \text{ алкила})$, $-S(=O)(=NH)(C1-C6 \text{ алкила})$, $-C(=O)(C1-C6 \text{ алкила})$, $-CO_2(C1-C6 \text{ алкила})$, фенила, 5-6 членного гетероарила и 3-6 членного гетероциклила или 3-6 членного циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^G ;

каждый R^A , R^{A1} , R^B , R^{B1} , R^C , R^{C1} , R^D , R^{D1} , R^E и R^F независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, необязательно замещенный R^G , C1-C6 галогеналкил, $-C(=O)(C1-C6 \text{ алкил})$ или $-SO_2(C1-C6 \text{ алкил})$; или

R^C и R^D , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил; и

каждый R^G независимо выбран из группы, состоящей из: фтора, гидроксила, циано, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, $-NR^{A1} R^{B1}$, $-C(=O)NR^{C1} R^{D1}$ и $-CO_2H$.

В данном документе также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В данном документе предложен способ лечения онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, представленной в данном документе.

В данном документе также предложен способ лечения онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает (а) определение того, что онкологическое заболевание связано с нарушением регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, представленной в данном документе.

В данном документе предложен способ лечения *PI3K α* -ассоциированного заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или у которого диагностировано *PI3K α* -ассоциированное заболевание или расстройство, терапевтически эффективным количеством соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, представленная в данном документе.

Данное изобретение также предлагает способ лечения *PI3K α* -ассоциированного

заболевания или расстройства, у субъекта, при этом способ включает: определение того, что онкологическое заболевание у субъекта представляет собой PI3K α -ассоциированное заболевание или расстройство; и введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, представленной в данном документе.

Кроме того, в данном документе предложен способ лечения PI3K α -ассоциированного онкологического заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или у которого диагностировано PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание, терапевтически эффективным количеством соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтическая композиция, представленная в данном документе.

Данное изобретение также предлагает способ лечения PI3K α -ассоциированного онкологического заболевания, у субъекта, при этом способ включает: определение того, что онкологическое заболевание у субъекта представляет собой PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание; и введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, представленной в данном документе.

В данном документе предложен способ лечения субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, субъекту имеющему клиническую историю, которая указывает на то, что у субъекта наблюдается нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них.

Данное изобретение также предлагает способ ингибирования PI3K α в клетке млекопитающего, при этом способ включает приведение клетки млекопитающего в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие варианты реализации включают те, которые описаны в Подробном описании сущности изобретения и/или формуле изобретения.

Дополнительные определения

Чтобы облегчить понимание раскрытия изложенного в данном документе, ниже определен ряд дополнительных терминов. Как правило, номенклатура используемая в данном документе и лабораторные процедуры в области органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в данном документе, хорошо известны и обычно используются в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины используемые в данном документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит это раскрытие. Каждый из патентов, заявок, опубликованных заявок и других публикаций, упомянутых в описании и прилагаемых приложениях, полностью включен в данный документ посредством ссылки.

Термин «около», когда речь идет о числе или числовом диапазоне, означает, что упомянутое число или числовой диапазон является приблизительным, например, в пределах экспериментальной изменчивости и/или статистической экспериментальной ошибки и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться до $\pm 10\%$ от указанного числа или числового диапазона.

Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента используемый в данном документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, проходящего лечение.

Термин «ингибировать» или «ингибирование» означает снижение на измеримую величину или полное предотвращение (например, 100% ингибирование).

«АФИ» относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» используемые в данном документе, относятся к достаточному количеству вводимого химического соединения, которое в некоторой степени облегчит один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любого другого желаемого изменения биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае определяется с использованием любого подходящего способа, например исследования повышения дозы.

Термин «вспомогательное вещество» и «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте реализации каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и пригоден для использования при контакте с тканями или органами людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. *См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.*

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к составу соединения, который не вызывает значительного раздражения организма, в который его вводят и не отменяет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых случаях

фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, описанного в данном документе, с кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и тому подобное. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения имеющего кислотную группу, описанного в данном документе, с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла такая как соль кальция или магния, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. или с помощью других способов, определенных ранее. Фармакологически приемлемая соль конкретно не ограничена, если ее можно использовать в лекарственных средствах. Примеры солей, которые соединения, описанные в данном документе, содержат с основанием, включают следующее: их соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; их соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; их соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и соль аммония. Соли могут представлять собой соли присоединения кислот, примерами которых являются соли присоединения кислот к следующим кислотам: минеральным кислотам, таким как соляная кислота, бромистоводородная кислота иодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическим кислотам, таким как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислым аминокислотам, таким как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения, описанного в данном документе, с другими химическими компонентами (называемыми в данном документе совместно «вспомогательными веществами»), такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты и/или загустители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, помимо прочего, ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, пульмональное и местное введение.

Термин «субъект» относится к животному, включая, помимо прочего, примата (*например*, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Как правило, термины "субъект" и "пациент" используются в настоящем документе взаимозаменяемо по отношению к субъекту-человеку.

Термин «галоген» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

Термин «оксо» относится к двухвалентному атому кислорода с двойной связью (т.е. «=O»). Используемые в данном документе оксогруппы присоединяются к атомам углерода с образованием карбониллов.

Термин «гидроксил» относится к радикалу -ОН.

Термин «циано» относится к радикалу -СN.

Термин «алкил» относится к насыщенному ациклическому углеводородному радикалу, который может представлять собой прямую или разветвленную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода. Например, C₁₋₁₀ указывает на то, что группа может иметь от 1 до 10 (включительно) атомов углерода. Алкильные группы могут быть либо незамещенными, либо замещенными одним или более заместителями. Неограничивающие примеры включают метил, этил *изо*-пропил, *трет*-бутил, *n*-гексил. Термин «насыщенный» используемый в данном контексте, означает только одинарные связи, присутствующие между составляющими атомами углерода и другими доступными валентностями, занятыми водородом и/или другими заместителями, как определено в данном документе.

Термин «галогеналкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменены/замещены независимо выбранным галогеном.

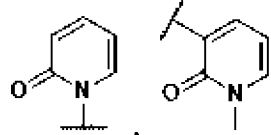
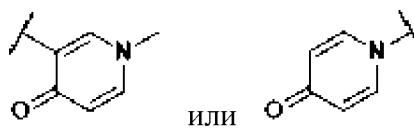
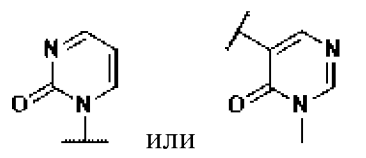
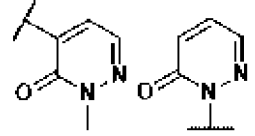
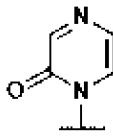
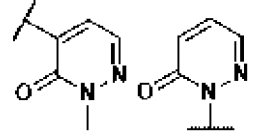
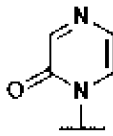
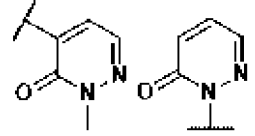
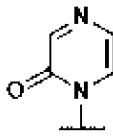
Термин «алкокси» относится к -О-алкильному радикалу (например, -ОСН₃).

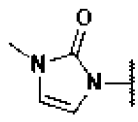
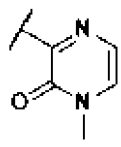
Термин «арил» относится к моно-, би-, три- или полициклической группе, содержащей 6-20 атомов углерода, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим (например, моноциклическая с 6 атомами углерода, бициклическая с 10 атомами углерода или трициклическая с 14 атомами углерода ароматическая кольцевая система); и где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил и тому подобное.

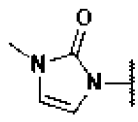
Термин «циклоалкил» используемый в данном документе, относится к циклическим насыщенным углеводородным группам имеющим, например, от 3 до 20 атомов углерода в кольце, предпочтительно от 3 до 16 атомов углерода в кольце и более предпочтительно от 3 до 12 атомов углерода в кольце или от 3 до 10 атомов углерода в кольце или от 3 до 6 атомов углерода в кольце, где циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкил может включать несколько конденсированных и/или мостиковых колец. Неограничивающие примеры конденсированного/мостикового циклоалкила включают: бицикло[1.1.0]бутан, бицикло[2.1.0]пентан, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[3.1.0]гексан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[3.2.0]гептан, бицикло[4.1.0]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[4.2.0]октан, бицикло[3.2.1]октан, бицикло [2.2.2]октан и тому подобное. Циклоалкил также включает спироциклические кольца (например, спироциклический бицикл, в котором два кольца соединены всего одним атомом). Неограничивающие примеры спироциклических циклоалкилов включают спиро[2.2]пентан, спиро[2.5]октан, спиро[3.5]нонан, спиро[3.5]нонан, спиро[3.5]нонан,

спиро[4.4]нонан, спиро[2.6]нонан, спиро[4.5]декан, спиро[3.6]декан, спиро[5.5]ундекан и т.п. Термин «насыщенный» используемый в этом контексте, означает только одинарные связи, присутствующие между составляющими атомами углерода.

Термин «гетероарил» используемый в данном документе, означает моно-, би-, три- или полициклическую группу имеющую от 5 до 20 кольцевых атомов, альтернативно 5, 6, 9, 10 или 14 кольцевых атомов; при этом по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S и по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим (но не обязательно должно быть кольцом, которое содержит гетероатом, например, тетрагидроизохинолинил, например, тетрагидрохинолинил). Гетероарильные группы могут быть либо незамещенными, либо замещенными одним или более заместителями. Примеры гетероарила включают тиенил, пиридилил, фурил, оксазолил, оксадиазолил, пирролил имидазолил, триазолил, тиодиазолил, пиразолил изоксазолил, тиадиазолил, пиранил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиазолилбензотиенил, бензоксадиазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензотриазолил, циннолинил индазолил индолил изохинолинил изотиазолил, нафтиридинил, пуринил, тиенопиридинил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, хиназолинил, хинолинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, пиразоло[3,4-*b*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, пиразоло[4,3-*c*]пиридин, пиразоло[4,3-*b*]пиридинил, тетразолил, хроман, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин, бензо[*d*][1,3]диоксол, 2,3-дигидробензофуран, тетрагидрохинолин, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин изоиндолин и другие. В некоторых вариантах реализации гетероарил выбран из тиенила, пиридина, фурила, пиразолила имидазолила изоиндолинила, пиранила, пирозинила и пиримидинила. В целях пояснения гетероарил также включает ароматические лактамы, ароматические циклические мочевины или их винилологические аналоги, в которых каждый азот кольца, соседний с карбонилем, является третичным (т.е. все три валентности заняты неводородными

заместителями), например одним или более в пиридоне (например, , , , , ), пиридазиноне (например, , ), пиразиноне (например, , ),



) и имидазолоне (например, ) , где каждый атом азота кольца, соседний с карбонилем, является третичным (т.е. оксогруппа (т.е. «=O») в данном документе является составной частью гетероарильного кольца).

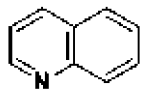
Термин «гетероцикл» относится к моно-, би-, три- или полициклической насыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системе с 3-16 кольцевыми атомами (например, 5-8-членная моноциклическая, 8-12-членная бициклическая или 11-14-членная трициклическая кольцевая система) имеющая 1-3 гетероатома, если моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая или 1-9 гетероатомов, если трициклическая или полициклическая, при этом указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S, если система моноциклическая, бициклическая или трициклическая, соответственно), где один или более атомов кольца могут быть замещены 1-3 оксо группами (образуя, например, лактам) и один или более атомов N или S могут быть замещены 1-2 оксидами (образуя, например, N-оксид, S-оксид или S, S-диоксид), если позволяет валентность; и где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклических групп включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридил, дигидропиперазинил, дигидропиридил, дигидропирролил, дигидрофуранил, дигидротиофенил и тому подобное. Гетероцикл может включать несколько конденсированных и мостиковых колец. Неограничивающие примеры конденсированного/мостикового гетероцикла включают: 2-азабицикло[1.1.0]бутан, 2-азабицикло[2.1.0]пентан, 2-азабицикло[1.1.1]пентан, 3-азабицикло[3.1.0]гексан, 5-азабицикло[2.1.1]гексан, 3-азабицикло[3.2.0]гептан, октагидроциклопента[с]пиррол, 3-азабицикло[4.1.0]гептан, 7-азабицикло[2.2.1]гептан, 6-азабицикло [3.1.1]гептан, 7-азабицикло[4.2.0]октан, 2-азабицикло[2.2.2]октан, 3-азабицикло[3.2.1]октан, 2-оксабицикло[1.1.0]бутан, 2-оксабицикло [2.1.0]пентан, 2-оксабицикло[1.1.1]пентан, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан, 5-оксабицикло[2.1.1]гексан, 3-оксабицикло[3.2.0]гептан, 3-оксабицикло[4.1.0]гептан, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан, 6-оксабицикло[3.1.1]гептан, 7-оксабицикло[4.2.0]октан, 2-оксабицикло[2.2.2]октан, 3-оксабицикло [3.2.1]октан и тому подобное. Гетероцикл также включает спироциклические кольца (например, спироциклический бицикл, в котором два кольца соединены всего одним атомом). Неограничивающие примеры спироциклических гетероциклов включают 2-азаспиро[2.2]пентан, 4-азаспиро[2.5]октан, 1-азаспиро[3.5]нонан, 2-азаспиро[3.5]нонан, 7-азаспиро[3.5]нонан, 2-азаспиро[4.4]нонан, 6-азаспиро[2.6]нонан, 1,7-диазаспиро[4.5]декан, 7-азаспиро[4.5]декан, 2,5-диазаспиро[3.6]декан, 3-азаспиро[5.5]ундекан, 2-оксаспиро[2.2]пентан, 4-оксаспиро[2.5]октан, 1-оксаспиро[3.5]нонан, 2-оксаспиро[3.5]нонан, 7-оксаспиро[3.5]нонан, 2-оксаспиро[4.4]нонан, 6-оксаспиро [2.6]нонан, 1,7-диоксаспиро[4.5]декан, 2,5-

диоксаспиро[3.6]декан, 1-оксаспиро[5.5]ундекан, 3-оксаспиро[5.5]ундекан, 3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан и тому подобное.

Примеры ароматических колец используемые в данном документе, включают: бензол, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, пиридон, пиррол, пиразол, оксазол, тиазол изоксазол изотиазол и тому подобное.

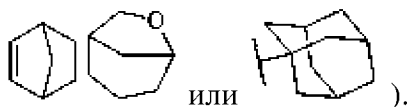
В данном документе, когда кольцо описывается как «частично ненасыщенное», это означает, что указанное кольцо имеет одну или более дополнительных степеней ненасыщенности (в дополнение к степени ненасыщенности, приписываемой самому кольцу; например, одна или более двойных или тройных ненасыщенных связей между составляющими кольцо атомами), при условии, что кольцо не ароматическое. Примеры таких колец включают: циклопентен, циклогексен, циклогептен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, дигидропиррол, дигидрофуран, дигидротиофен и тому подобное.

Во избежание сомнений и, если не указано иное, для колец и циклических групп (например, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил и т.п., описанных в данном документе), содержащих достаточное количество кольцевых атомов для образования бициклических или кольцевых систем более высокого порядка (например, трициклических, полициклических кольцевых систем), подразумевается, что такие кольца и циклические группы охватывают те, которые имеют конденсированные кольца, включая те, в которых точки слияния расположены (i) на соседних кольцевых атомах (например, кольцевые системы [x.x.0], где 0 представляет собой мостик с нулевым атомом (например,



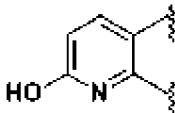
)); (ii) один кольцевой атом (спироcondensированные кольцевые системы)

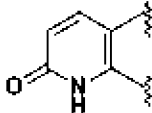
(например, , , или ) или (iii) непрерывный массив кольцевых атомов (мостиговые кольцевые системы имеющие все длины мостиков > 0) (например,



Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединения по настоящим вариантам реализации, включают все изотопные формы таких атомов. Изотопы используемые в данном документе, включают атомы имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий и изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

Кроме того, предполагается, что соединения, раскрытые в данном документе в общем или конкретном виде, включают все таутомерные формы. Так, например,

соединение, содержащее фрагмент: , включает таутомерную форму,

содержащую фрагмент: . Аналогично, пиридиновый или пиримидиновый фрагмент, который, как описано, необязательно замещен гидроксилом, включает таутомерные формы пиридона или пиримидона.

Соединения, представленные в данном документе, могут охватывать различные стереохимические формы. Соединения также включают энантимеры (например, R- и S-изомеры), диастереомеры, а также смеси энантимеров (например, R- и S-изомеры), включая рацемические смеси и смеси диастереомеров, а также отдельные энантимеры и диастереомеры, которые возникают в результате следствия структурной асимметрии в некоторых соединениях. Если не указано иное, когда раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии (например, «плоская» структура) и имеет один или более хиральных центров, подразумевается, что оно представляет все возможные стереоизомеры соединения.

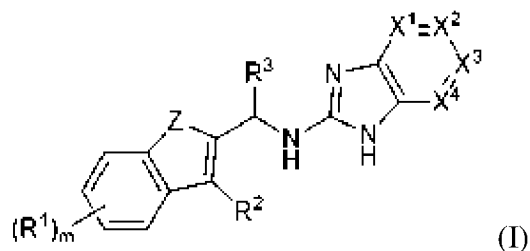
Подробности одного или более вариантов реализации настоящего изобретения изложены во вспомогательных графических материалах и описании ниже. Другие особенности и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и графических материалов и из формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к соединениям Формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, которые ингибируют изоформу альфа (PI3K α) фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K). Эти химические соединения полезны, например, для лечения состояния, заболевания или расстройства, при котором повышенная (например, чрезмерная) активация PI3K α способствует патологии и/или симптомам и/или прогрессированию состояния, заболевания или расстройства (например, онкологического заболевания) у субъекта (например, человека). Настоящее изобретение также предлагает композиции, содержащие их и способы их применения и изготовления.

Формулы (I) Соединения

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой O или NR^x;

R^x представляет собой водород, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил;

каждый R^1 независимо выбран из галогена;

m равен 0, 1, 2 или 3;

R^2 представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора;

R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой N, CH или CR^4 , где не более двух из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 могут представлять собой N;

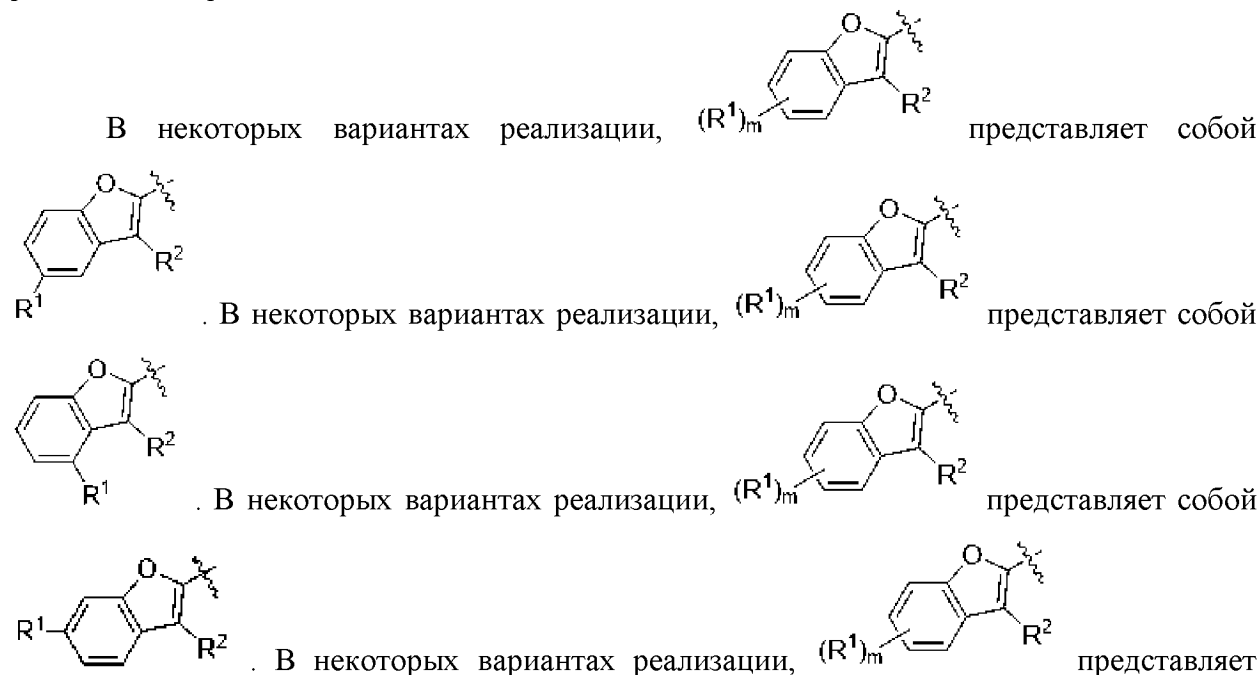
каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C1-C6 алкила, необязательно замещенного $-NR^A R^B$, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкила, гидроксила, циано, $-CO_2H$, $-NR^A R^B$, $-C(=O)NR^C R^D$, $-SO_2(NR^E R^F)$, $-SO_2(C1-C6 \text{ алкила})$, $-S(=O)(=NH)(C1-C6 \text{ алкила})$, $-C(=O)(C1-C6 \text{ алкила})$, $-CO_2(C1-C6 \text{ алкила})$, фенила, 5-6 членного гетероарила и 3-6 членного гетероциклила или 3-6 членного циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^G ;

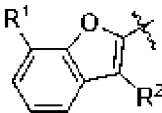
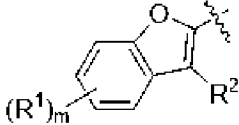
каждый R^A , R^{A1} , R^B , R^{B1} , R^C , R^{C1} , R^D , R^{D1} , R^E и R^F независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, необязательно замещенный R^G , C1-C6 галогеналкилом, $-C(=O)(C1-C6 \text{ алкилом})$ или $-SO_2(C1-C6 \text{ алкилом})$; или

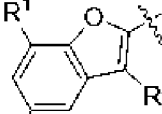
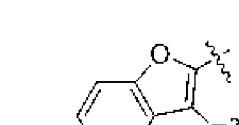
R^C и R^D , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл; и

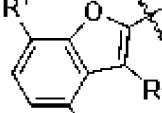
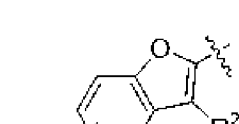
каждый R^G независимо выбран из группы, состоящей из: фтора, гидроксила, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, $-NR^{A1} R^{B1}$, $-C(=O)NR^{C1} R^{D1}$ и $-CO_2H$.

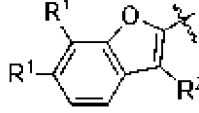
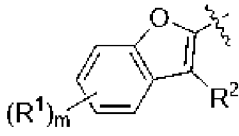
В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3.

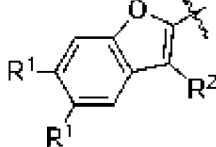


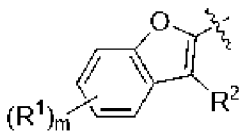
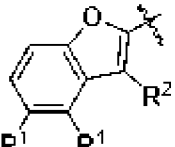
с собой  . В некоторых вариантах реализации,  представляет

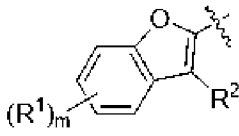
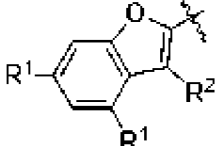
с собой  . В некоторых вариантах реализации,  представляет

с собой  . В некоторых вариантах реализации,  представляет

с собой  . В некоторых вариантах реализации, 

представляет собой  . В некоторых вариантах реализации,

 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации,

 представляет собой  . В некоторых вариантах

реализации,  представляет собой  или  .

В некоторых вариантах реализации каждый R^1 представляет собой независимо выбранный галоген. В некоторых вариантах реализации каждый R^1 независимо выбран из фтора и хлора. В некоторых вариантах реализации каждый R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил.

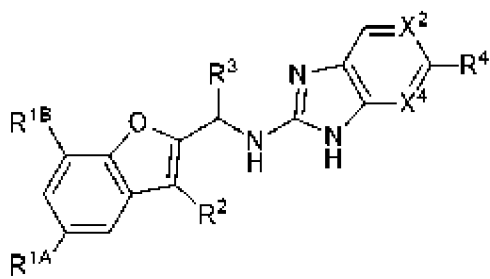
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой дифторметил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C3-C6 циклоалкил, замещенный 1 или 2 атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C3-C6 циклоалкил, замещенный 1 атомом фтора. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C3-C6 циклоалкил, замещенный 2 атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C3-C4 циклоалкил, замещенный 1 атомом фтора. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C3-C4 циклоалкил, замещенный 2 атомами фтора. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой незамещенный C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , и три других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N или CH. В некоторых вариантах реализации два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой независимо выбранные CR^4 , и два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N или CH. В некоторых вариантах реализации один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , и три других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В некоторых вариантах реализации два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой независимо выбранные CR^4 , и два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В некоторых вариантах реализации один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , и другие три X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N. В некоторых вариантах реализации два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой независимо выбранные CR^4 , и два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N.

В некоторых вариантах реализации X^1 , X^2 , X^3 и X^4 вместе с атомами углерода, соседними с X^1 и X^4 , образуют фенильное, пиридиное, пиримидиное, пиридазининое или пиазининое кольцо.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) имеет Формулу (I-a):



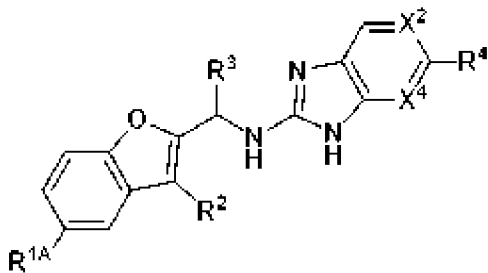
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности);

X^2 и X^4 , каждый независимо представляют собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I-a) представляет собой



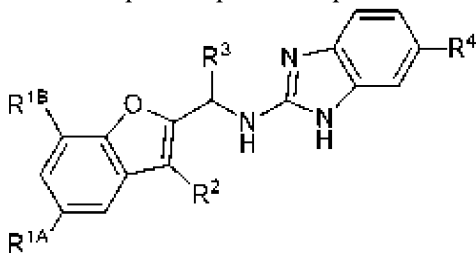
или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^{1A} представляет собой галоген; и

X^2 и X^4 , каждый независимо представляют собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) имеет Формулу (I-b):



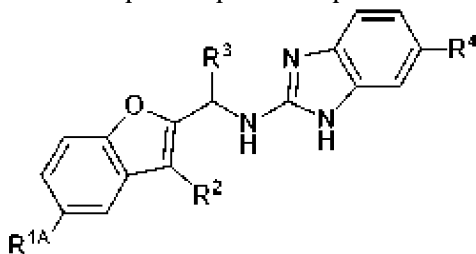
(I-b),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности).

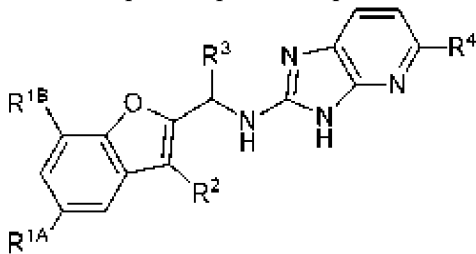
В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I-b) представляет собой



, или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^{1A} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) имеет Формулу (I-c):



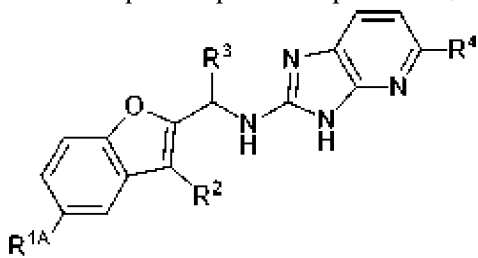
(I-c),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности).

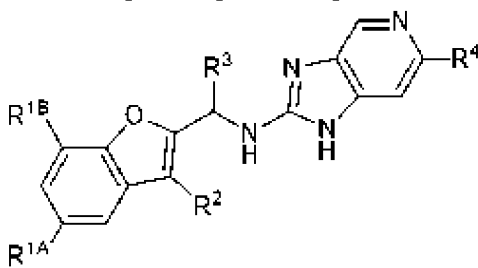
В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I-c) представляет собой



, или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^{1A} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) имеет Формулу (I-d):



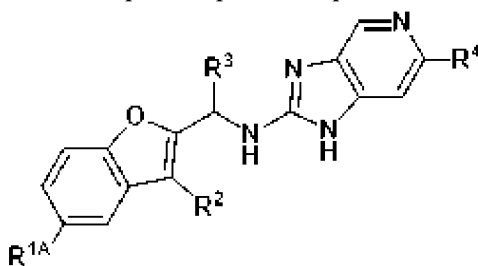
(I-d),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности).

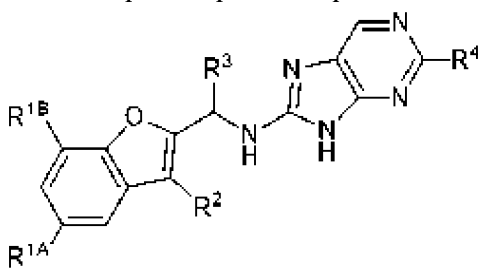
В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I-d) представляет собой



, или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^{1A} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) имеет Формулу (I-e):



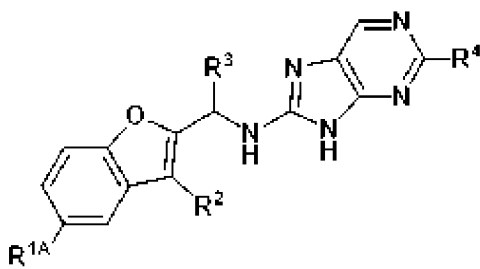
(I-e),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности).

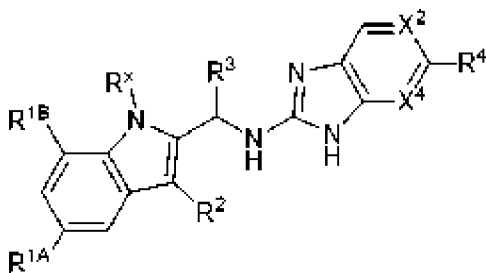
В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I-e) представляет собой



, или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^{1A} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) имеет Формулу (I-f):



(I-f),

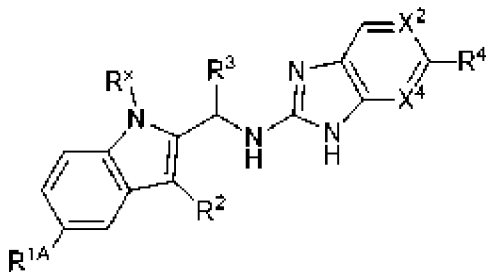
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности);

X^2 и X^4 , каждый независимо представляют собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I-f) представляет собой



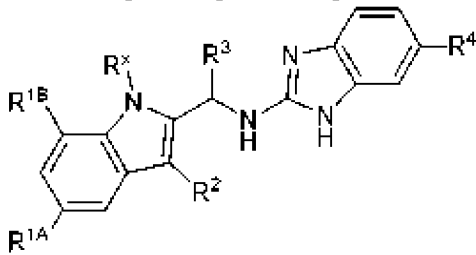
или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^{1A} представляет собой галоген; и

X^2 и X^4 , каждый независимо представляют собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) имеет Формулу (I-g):



(I-g),

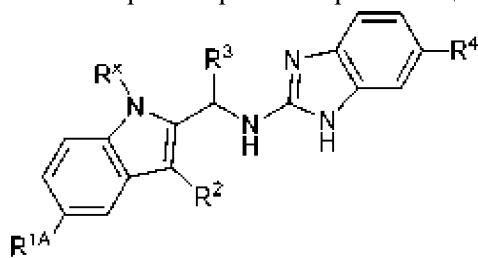
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в

положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности).

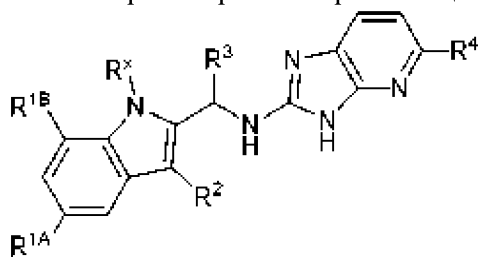
В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I-g) представляет собой



, или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^{1A} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) имеет Формулу (I-h):



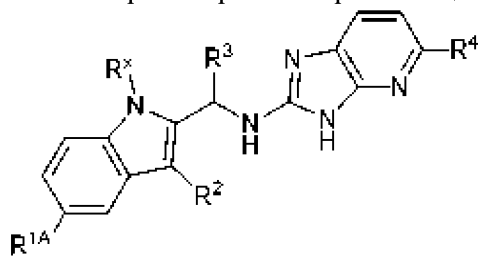
(I-h),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности).

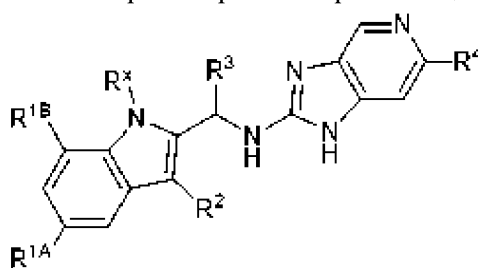
В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I-h) представляет собой



, или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^{1A} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) имеет Формулу (I-i):



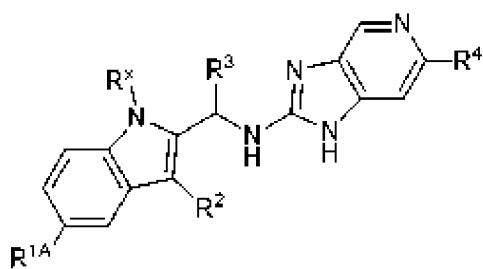
(I-i),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности).

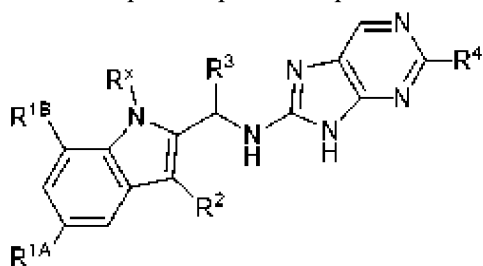
В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I-i) представляет собой



, или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^{1A} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) имеет Формулу (I-j):



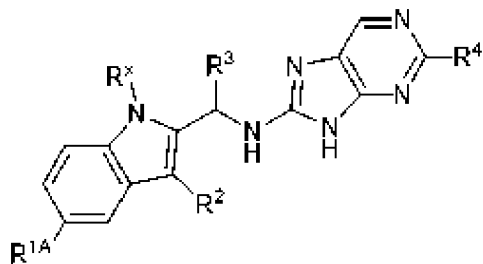
(I-j),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует (т.е., когда R^{1B} отсутствует, в положении R^{1B} присутствует водород для завершения валентности).

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I-j) представляет собой



, или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^{1A} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации каждый R^{1A} и R^{1B} представляет собой независимо выбранный галоген. В некоторых вариантах реализации каждый R^{1A} и R^{1B} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации каждый R^{1A} представляет собой фтор и R^{1B} представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^{1A} представляет собой фтор, и R^{1B} отсутствует (в этом случае водород заменяет R^{1B}).

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой дифторметил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой дифторметил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой циано или $-CO_2H$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-NR^A R^B$. В некоторых вариантах реализации каждый из R^A и R^B представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный R^G . В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C3 алкил, замещенный R^G . В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C3 алкил, замещенный R^G , выбранным из группы состоящей из фтора, гидроксила, циано, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$ и $-CO_2H$.

В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из:



; и каждый R^G выбран из группы, состоящей из фтора, гидроксила, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$ и $-CO_2H$.

В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации каждый R^A и R^B представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^A и R^B представляет собой C1-C3. В некоторых вариантах реализации каждый из R^A и R^B представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^A и R^B представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^A и R^B представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой C1-C6 и другой из R^A и R^B представляет собой C1-C6 галогеналкил.

В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из

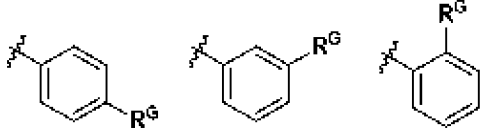
из R^E и R^F представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^E и R^F представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации один из R^E и R^F представляет собой C1-C6 алкил и другой R^E и R^F представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-SO_2(C1-C6 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-SO_2(C1-C3 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации один R^4 представляет собой $-SO_2Me$. В некоторых вариантах реализации один R^4 представляет собой $-SO_2Et$.

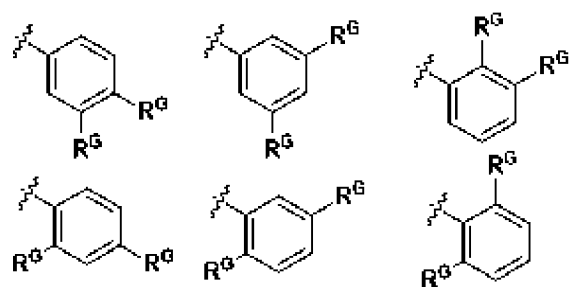
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(=O)(=NH)(C1-C6 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(=O)(=NH)(C1-C3 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(=O)(=NH)Me$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-C(=O)(C1-C6 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-C(=O)(C1-C3 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-C(=O)Me$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-CO_2(C1-C6 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-CO_2(C1-C4 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-CO_2Me$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил обязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил замещенный 1 R^G . В некоторых вариантах реализации R^4

выбран из группы, состоящей из . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил замещенный 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из



представляет собой незамещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации один R^4 представляет собой 5-6-членный гетеропринл обязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, фуранила, тиофенила, оксазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, фурзанила, оксадиазолила, тиадиазолила, оксатриазолила и

тиатриазолила. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила и триазинила.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-6 членный гетероциклил необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-6 членный гетероциклил замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-6 членный гетероциклил замещенный 1 R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-6-членный гетероциклил, замещенный 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-6-членный циклоалкил замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-6-членный циклоалкил замещенный 1 R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-6-членный циклоалкил замещенный 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой незамещенный 3-6-членный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой C1-C6 алкокси. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой $-CO_2H$.

В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой $-NR^{A1}R^{B1}$. В некоторых вариантах реализации каждый R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1} и R^{B1} представляет собой метил.

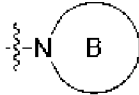
В некоторых вариантах реализации один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{A1}



и R^{B1} представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 алкил и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 галогеналкил.


В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$. В некоторых вариантах реализации каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 алкил и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 галогеналкил.


В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой незамещенный 3-6 членный гетероцикл.

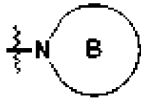
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 4-6-членный гетероцикл необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или тетрагидропиранил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 1-азетидинил, 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-морфолинил или 4-тетрагидропиранил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 1-азетидинил, 1-пирролидинил или 1-пиперидинил.


В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой ; где Кольцо В представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, каждый необязательно замещенный 1-2 R^G независимо выбранными из фтора, гидроксила, циано, $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$ или $-CO_2H$.

В некоторых вариантах реализации  представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах реализации  представляет собой пирролидинил. В

некоторых вариантах реализации  представляет собой пиперидинил.

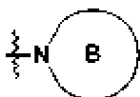
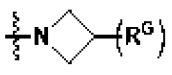
В некоторых вариантах реализации  является незамещенным. В


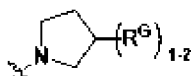
некоторых вариантах реализации  замещен 1 R^G . В некоторых вариантах


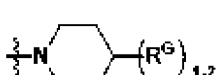
реализации  замещен 2 независимо выбранными R^G .

В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой $-CONH_2$. В некоторых вариантах реализации один R^G представляет собой $-CO_2H$.

В некоторых вариантах реализации 1-2 независимо выбранных R^G присоединяются к положению кольца В дистальному по отношению к атому азота. В некоторых вариантах

реализации  представляет собой  , где 1 или 2 независимо выбранные R^G присоединяются к 3-положению азетидина. В некоторых вариантах

реализации  представляет собой  , где 1 или 2 независимо выбранные R^G присоединяются к 3-положению пирролидина. В некоторых вариантах

реализации  представляет собой  , где 1 или 2 независимо выбранные R^G присоединяются к 4-положению пиперидина.

В некоторых вариантах реализации Z представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации Z представляет собой NR^x .

В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой C3-C4 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах

реализации R^x представляет собой циклобутил.

Неограничивающие типичные соединения

В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в Примерах 1-5 (например, Соединений 1-7) или их фармацевтически приемлемых солей.

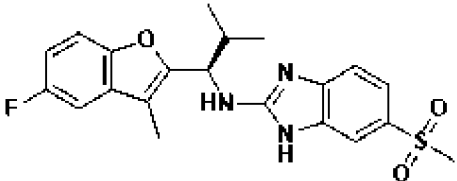
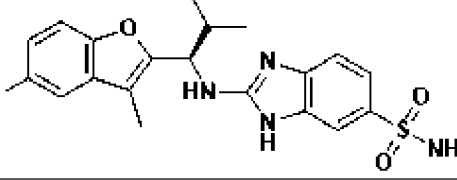
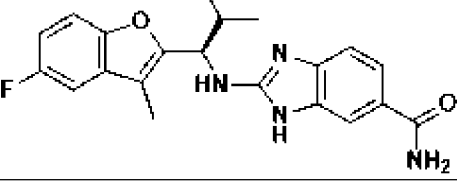
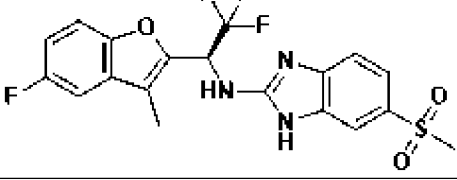
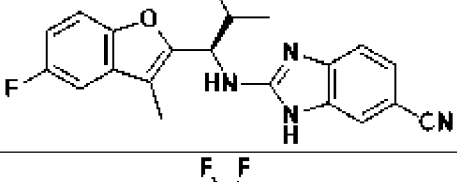
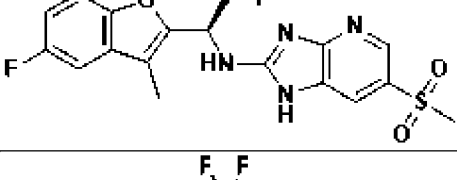
В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица А

Структура

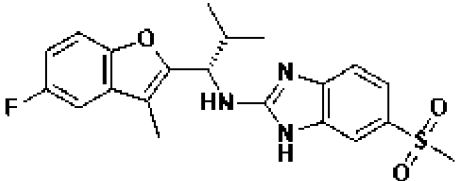
В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в Таблице В или их фармацевтически приемлемых солей.

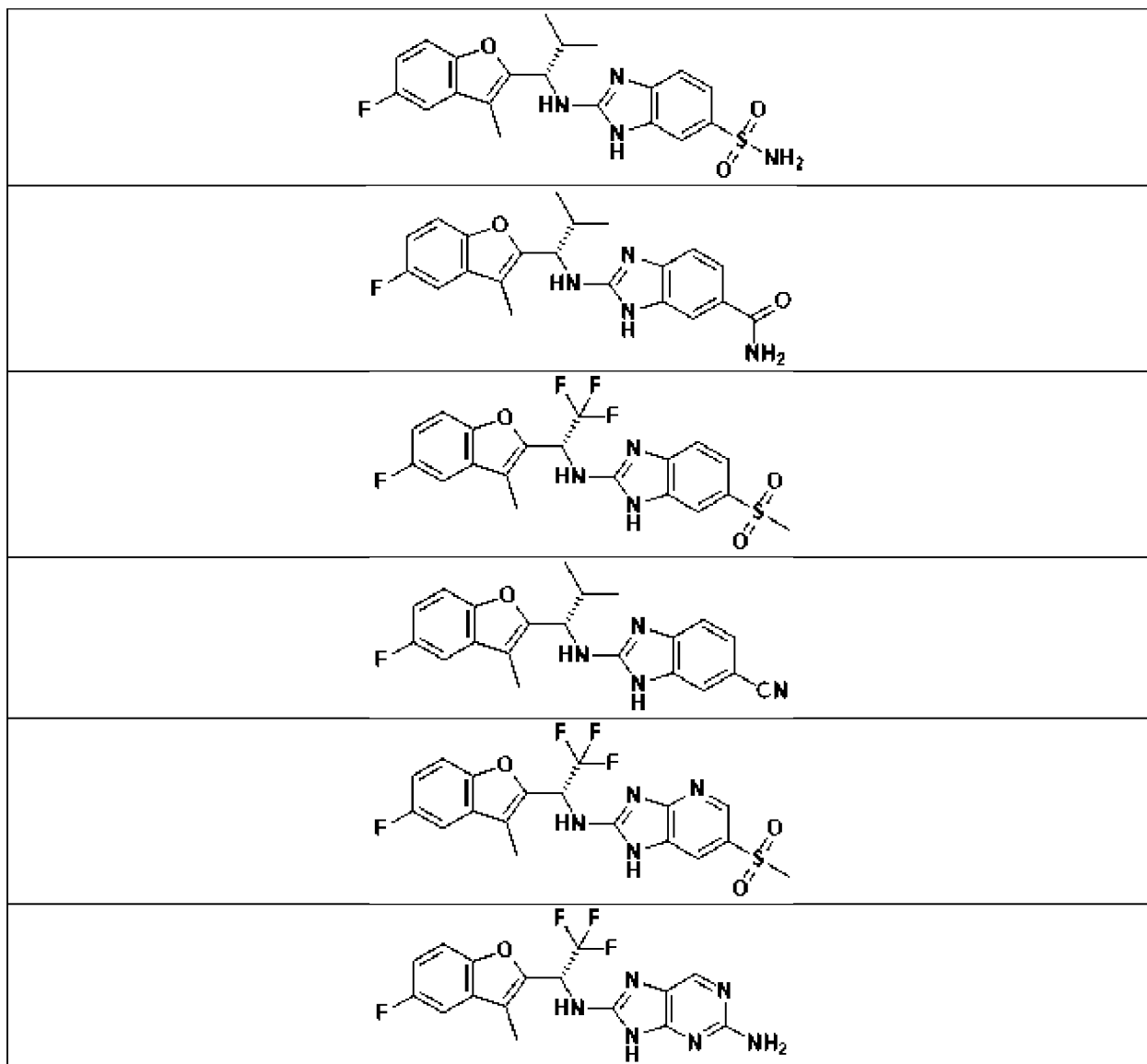
Таблица В

Структура







В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в Таблице С или их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица С

Структура




Фармацевтические композиции и введение

Общие положения

В некоторых вариантах реализации химическое соединение (например, соединение, которое ингибирует Р13К α или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в виде фармацевтической композиции, которая включает химическое соединение и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и, необязательно, один или более дополнительных терапевтических агентов, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации химические соединения можно вводить в комбинации с одним или более традиционными фармацевтическими вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, помимо прочего ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как сукцинат d- α -токоферола полиэтиленгликоля 1000, поверхностно-активные вещества используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Твины, полочсамеры или другие подобные полимерные матрицы доставки, сывороточные белки, такие как

человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, трис, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные смеси глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок полимеры и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как α -, β и γ -циклодекстрины, или их химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также можно использовать для усиления доставки соединений, описанных в данном документе. Могут быть приготовлены лекарственные формы или композиции, содержащие описанное в данном документе химическое соединение в диапазоне от 0,005% до 100%, при этом остаток составляет нетоксичное вспомогательное вещество. Рассматриваемые композиции могут содержать 0,001%-100% химического соединения, представленного в данном документе, в одном варианте реализации 0,1-95%, в другом варианте реализации 75-85%, в дополнительном варианте реализации 20-80%. Способы приготовления таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Способы введения и компоненты состава.

В некоторых вариантах реализации химические соединения, описанные в данном документе или их фармацевтические композиции можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, любым приемлемым способом введения. Приемлемые пути введения включают, помимо прочего, буккальный, кожный, эндоцервикальный, эндосинузальный, эндотрахеальный, энтеральный, эпидуральный интерстициальный, внутрибрюшной, внутриартериальный, внутрибронхиальный, внутрибурсальный, внутривентрикулярный, внутривентрикулярный, внутрикоронарный, внутрикожный, внутрипротоковый, внутридуральный, внутриэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, внутридесневой, внутриподвздошный, внутрилимфатический, внутримедуллярный, внутрименингеальный, внутримышечный, внутриовариальный, внутрибрюшинный, внутрипростатический, внутрилегочный, внутрисинальный, внутриспинальный, внутрисиновиальный, внутритестикулярный, внутритекальный, внутриканальцевый, внутриопухолевый, внутриутробный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный, назогастральный, пероральный, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляционный), подкожный, сублингвальный, подслизистый, местный, чрескожный, трансмукозный, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный. В некоторых вариантах реализации предпочтительным путем введения является парентеральный (например, внутриопухолевый).

Композиции могут быть составлены для парентерального введения, например, для инъекции внутривенным, внутримышечным, подкожным или даже внутрибрюшинным путем. Обычно такие композиции могут быть приготовлены в виде инъекционных препаратов, либо в виде жидких растворов, либо суспензий; также могут быть получены твердые формы, подходящие для использования для приготовления растворов или суспензий при добавлении жидкости перед инъекцией; и препараты также можно эмульгировать. Получение таких составов будет известно специалистам в данной области техники в свете данного изобретения.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, включающие кунжутное масло, арахисовое масло или водный раствор пропиленгликоля; и стерильные порошки для экспресс-приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко инъецировать. Состав также должен быть стабильным в условиях производства и хранения и должен быть защищен от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки.

Носитель также может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное) их подходящие смеси и растительные масла. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предупреждение действия микроорганизмов можно осуществить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута за счет использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения активных соединений в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными методами приготовления являются методы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из соответствующего предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Внутриопухолевые инъекции обсуждаются, например, в работе Lammers, et al., *“Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems” Neoplasia. 2006, 10, 788-795.*

Фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, используемые в ректальной композиции в виде геля, крема, клизмы или ректальных суппозиториях, включают, помимо прочего, любой один или более глицеридов какао-масла, синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ (например, ПЭГ-мази), глицерин, глицеринированные желатин, гидрогенизированные растительные масла, полочсамеры, смеси полиэтиленгликолей различной молекулярной массы и жирнокислотных эфиров полиэтиленгликоля, вазелин, ланолин безводный, масло печени акулы, сахаринат натрия, ментол, масло сладкого миндаля, сорбит, бензоат натрия, аноксид SBN, эфирное масло ванили, аэрозоль, парабены в феноксиэтаноле, метил-п-оксибензоат натрия, пропил-п-оксибензоат натрия, диэтиламин, карбомеры, карбопол, метилоксибензоат, цетостеариловый эфир макрогола, кокоилкаприлокапрат, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, жидкий парафин, ксантановую камедь, карбоксиметабисульфит, эдетат натрия, бензоат натрия, метабисульфит калия, экстракт семян грейпфрута, метилсульфонилметан (МСМ), молочную кислоту, глицин, витамины, такие как витамины А и Е и ацетат калия.

В некоторых вариантах реализации суппозитории можно приготовить путем смешивания описанных в данном документе химических веществ с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториях, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. В других вариантах реализации композиции для ректального введения имеют форму клизмы.

В других вариантах реализации соединения, описанные в данном документе или их фармацевтическая композиция подходят для местной доставки в пищеварительный или желудочно-кишечный тракт путем перорального введения (например, твердые или жидкие лекарственные формы).

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химическое вещество смешивается с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или: а) наполнителями или наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и акация, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония,

g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазочными материалами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей мягких и твердых желатиновых капсул с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, и высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

В одном варианте реализации композиции будут иметь форму стандартной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать, наряду с химическим веществом, представленным в данном документе, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальцийфосфат или тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или тому подобное; и связующее вещество, такое как крахмал, аравийская камедь, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы или тому подобное. В другой твердой лекарственной форме порошок, маруми, раствор или суспензия (*например*, в пропиленкарбонате, растительных маслах, ПЭГ, полоксамере 124 или триглицеридах) инкапсулированы в капсулу (капсулу на желатиновой или целлюлозной основе). Также рассматриваются стандартные лекарственные формы, в которых одно или более химических веществ, представленных в данном документе или дополнительные активные агенты физически разделены; *например*, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; двухкамерные гелевые колпачки и т.д. Также предложены пероральные лекарственные формы с энтеросолюбильным покрытием или с замедленным высвобождением.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, диспергирующие агенты или консерванты, которые особенно полезны для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты хорошо известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В некоторых вариантах реализации вспомогательные вещества являются стерильными и, как правило, не содержат нежелательных веществ. Эти композиции можно стерилизовать обычными, хорошо известными способами стерилизации. Для различных пероральных форм вспомогательные вещества, такие как стерильность таблеток и капсул, не требуются. Соблюдение стандарта USP/NF обычно достаточно.

В некоторых вариантах реализации твердые пероральные лекарственные формы могут дополнительно включать один или более компонентов, которые химически и/или структурно предрасполагают композицию к доставке химического соединения в желудок или нижние отделы желудочно-кишечного тракта; например, восходящая ободочная кишка и/или поперечная ободочная кишка и/или дистальный отдел ободочной кишки и/или тонкая кишка. Типичные методики составления описаны, например, Filipiński, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, *13*, 776-802., которая полностью включена

в данный документ посредством ссылки.

Примеры включают способы воздействия на верхние отделы ЖКТ, например, таблетки Accordion (Intec Pharma), плавающие капсулы и материалы, способные прикрепляться к стенкам слизистой оболочки.

Другие примеры включают способы нацеливания на нижний ЖКТ. Для воздействия на различные участки кишечного тракта доступны несколько энтеросолубильных/pH-чувствительных покрытий и вспомогательных веществ. Эти материалы обычно представляют собой полимеры, которые предназначены для растворения или разрушения в определенных диапазонах pH, выбранных в зависимости от желаемой области высвобождения ЖКТ для лекарственного средства. Эти материалы также защищают неустойчивые к кислоте лекарственные средства от желудочной жидкости или ограничивают воздействие в тех случаях, когда активный ингредиент может раздражать верхние отделы ЖКТ (например, серия фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, Coateric (поливинилацетатфталат), ацетатфталат целлюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, серия Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Marcoat). Другие методы включают лекарственные формы, реагирующие на местную флору ЖКТ, капсулы для доставки в толстую кишку с контролируемым давлением и Pulsincap.

Глазные композиции могут включать, помимо прочего, одно или более из следующих веществ: вискогены (например, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, плуроник (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, хлорид бензалкония, EDTA, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный оксихлорокомплекс; Allergan, Inc.)).

Композиции для местного применения могут включать мази и кремы. Мази представляют собой полутвердые препараты, обычно на основе вазелина или других производных нефти. Кремы, содержащие выбранный активный агент, обычно представляют собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии, часто либо масло в воде, либо вода в масле. Кремовые основы обычно смываются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая «внутренней» фазой, обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает объем масляной фазы и обычно содержит увлажнитель. Эмульгатором в составе крема обычно является неионогенным, анионогенным, катионогенным или амфотерным поверхностно-активным веществом. Как и в случае с другими носителями или носителями, основа мази должна быть инертной, стабильной, не раздражающей и не сенсibiliзирующей.

В любом из вышеизложенных вариантов реализации фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут включать одно или более одного или более из следующих веществ: липиды, межслойные сшитые многослойные везикулы, биоразлагаемая поли(D, L-молочная-когликолевая кислота) [PLGA] или наночастицы или

микрочастицы на основе полиангидрида и липидные бислои, нанесенные на нанопористые частицы.

Дозирования

Дозировки могут варьироваться в зависимости от потребностей пациента, тяжести состояния, подлежащего лечению и конкретного используемого соединения. Определение подходящей дозировки для конкретной ситуации может определить специалист в области медицины. Общую суточную дозу можно разделить и вводить порциями в течение дня или с помощью средств, обеспечивающих непрерывную доставку.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, вводят в дозировке от около 0,001 мг/кг до около 500 мг/кг (например, от около 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 200 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 150 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 5 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 1 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 0,5 мг/кг; от около 0,01 мг /кг до около 0,1 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 200 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 150 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг; от около 0,1 мг/кг до около 50 мг/кг; от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг; от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг; от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 0,5 мг/кг).

Схемы введения

Вышеуказанные дозы можно вводить ежедневно (например, в виде однократной дозы или в виде двух или более разделенных доз) или не ежедневно (например, через день, каждые два дня, каждые три дня, один раз в неделю, два раза в неделю раз в две недели, раз в месяц).

В некоторых вариантах реализации период введения соединения, описанного в данном документе, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В дополнительном варианте реализации период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В одном из вариантов реализации терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение периода времени, за которым следует отдельный период времени. В другом варианте реализации терапевтическое соединение вводят в течение первого периода и второго периода после первого периода, при этом введение прекращают во время второго периода, за которым следует третий период, когда начинают введение терапевтического соединения и затем четвертый период после третьего периода, когда введение прекращается. В одном из аспектов этого варианта реализации период введения терапевтического соединения, за

которым следует период прекращения введения, повторяется в течение определенного или неопределенного периода времени. В следующем варианте реализации период введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В дополнительном варианте реализации период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более.

Способы лечения

Показания

В данном документе предложены способы ингибирования изоформы альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K α), кодируемой геном *PIK3CA*. Например, в данном документе предложены ингибиторы PI3K α , полезные для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, связанных с нарушением регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них (т.е. PI3K α -ассоциированного заболевания или расстройства), такие как синдромы избыточного роста, связанные с *PIK3CA* ((PROS), см., например, Venot, et al., Nature, 558, 540-546 (2018)), нарушения головного мозга (например, макроцефалия-капиллярная мальформация (MCAP) и гемимегалэнцефалия), врожденные липоматозы (например, чрезмерный рост сосудистых мальформаций), эпидермальные невусы и аномалии скелета/спинномозгового канала (например, синдром CLOVES) и фиброзно-жировая гиперплазия (FH) или онкологическое заболевание (например, PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание).

«Ингибитор PI3K α » используемый в данном документе, включает любое соединение, проявляющее активность инактивации PI3K α (например ингибирующую или снижающую). В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K α может быть селективным в отношении PI3K α имеющего одну или более мутаций.

Способность тестируемых соединений действовать как ингибиторы PI3K α может быть продемонстрирована с помощью анализов известных в данной области техники. Активность соединений и композиций, предложенных в данном документе в качестве ингибиторов PI3K α , можно анализировать *in vitro*, *in vivo* или на клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, которые определяют ингибирование киназы. Альтернативные анализы *in vitro* позволяют количественно оценить способность ингибитора связываться с протеинкиназой и могут быть измерены либо путем радиомечения соединения перед связыванием, выделения комплекса соединение/киназа и определения количества связанной радиометки, либо путем проведения конкурентного эксперимента, в котором новые соединения инкубируются с киназой, связанной с

известными радиолигандами.

Эффективность ингибитора Р1ЗК α , представленного в данном документе, можно определить по значению EC_{50} . Соединение с более низким значением EC_{50} , определенное в практически аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением EC_{50} . В некоторых вариантах реализации по существу сходные условия включают определение Р1ЗК α -зависимого уровня фосфорилирования *in vitro* или *in vivo* (например, в опухолевых клетках, клетках А594, клетках U2OS, клетках А431, клетках Ва/Ф3 или клетках 3Т3, экспрессирующих дикий тип Р1ЗК α , мутантный Р1ЗК α или любой из его фрагментов).

Эффективность ингибитора Р1ЗК α , представленного в данном документе, также можно определить по значению IC_{50} . Соединение с более низким значением IC_{50} , определенное в практически аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением IC_{50} . В некоторых вариантах реализации по существу сходные условия включают определение Р1ЗК α -зависимого уровня фосфорилирования *in vitro* или *in vivo* (например, в опухолевых клетках SKOV3, T47D, CAL33, BT20, HSC2, OAW42, NCI, HCC1954, NCIH1048, Detroit562, клетках А594, клетках U2OS, клетках А431, клетках А594, клетках U2OS, клетках Ва/Ф3 или клетках 3Т3, экспрессирующих дикий тип Р1ЗК α , мутантный Р1ЗК α или любой из его фрагментов).

Селективность между Р1ЗК α дикого типа и Р1ЗК α , содержащими одну или более мутаций, как описано в данном документе, также может быть измерена с использованием анализов *in vitro*, таких как поверхностный плазмонный резонанс и анализы связывания на основе флуоресценции и клеточных анализов, таких как уровни pAKT, биомаркера активности Р1ЗК α или анализы пролиферации, где пролиферация клеток зависит от активности мутантной киназы Р1ЗК α .

В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в данном документе, могут проявлять мощное и селективное ингибирование Р1ЗК α . Например, соединения, предложенные в данном документе, могут связываться со спиральным доменом гомологичности фосфатидилинозитолкиназы, каталитическим доменом Р1ЗК α . В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в данном документе, могут проявлять наномолярную эффективность в отношении киназы Р1ЗК α , включая одну или более мутаций, например, мутаций, представленных в Таблицах 1 и 2.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в данном документе, могут проявлять мощное и селективное ингибирование мутантного Р1ЗК α . Например, соединения, представленные в данном документе, могут связываться с аллосерным сайтом в киназном домене. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, могут проявлять наномолярную активность против белка Р1ЗК α , включая активирующую мутацию, с минимальной активностью в отношении родственных киназ (например, Р1ЗК α дикого типа). Ингибирование Р1ЗК α дикого типа может вызвать нежелательные побочные эффекты (например, гипергликемию и кожную

сыпь), которые могут повлиять на качество жизни и соблюдение режима лечения. В некоторых случаях ингибирование Р1ЗКа дикого типа может привести к дозолимитирующей токсичности. См., например, Hanker и др., *Cancer Disc.* 2019, 9, 4, 482-491.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут избирательно воздействовать на Р1ЗКа. Например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может избирательно нацеливаться на Р1ЗКа, а не на другую киназную или некиназную мишень.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может проявлять большее ингибирование Р1ЗКа, содержащего одну или более мутаций, как описано в данном документе (например, одну или более мутаций, как описано в Таблице 1 или Таблице 2) относительно к ингибированию Р1ЗКа дикого типа. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может проявлять по меньшей мере 2-кратное, 3-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 25-кратное, 50-кратное или 100-кратное увеличение ингибирования Р1ЗКа, содержащего одну или более мутаций, как описано в данном документе, по сравнению с ингибированием Р1ЗКа дикого типа. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может проявлять до 1000-кратное большее ингибирование Р1ЗКа, содержащего одну или более мутаций, как описано в данном документе, по сравнению с ингибированием Р1ЗКа дикого типа. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может проявлять до 10000-кратное большее ингибирование Р1ЗКа имеющего комбинацию мутаций, как описано в данном документе, по сравнению с ингибированием Р1ЗКа дикого типа.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может проявлять от около 2-кратное до около 10-кратное большее ингибирование Р1ЗКа, содержащего одну или более мутаций, как описано в данном документе, по сравнению с ингибированием Р1ЗКа дикого типа. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может проявлять от около 10-кратное до около 100-кратное большее ингибирование Р1ЗКа, содержащего одну или более мутаций, как описано в данном документе, по сравнению с ингибированием Р1ЗКа дикого типа. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может проявлять от около 100-кратное до около 1000-кратное большее ингибирование Р1ЗКа, содержащего одну или более мутаций, как описано в данном документе, по сравнению с ингибированием Р1ЗКа дикого типа. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может проявлять от около 1000-кратное до около 10000-кратное большее ингибирование Р1ЗКа, содержащего одну или более мутаций, как описано в данном документе, по сравнению с ингибированием Р1ЗКа дикого типа.

Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли применимы для лечения заболеваний и расстройств, которые можно лечить ингибитором PI3K α , таких как PI3K α -ассоциированные заболевания и расстройства, например, синдромы избыточного роста, связанные с PIK3CA (PROS), и пролиферативные расстройства, такие как онкологическое заболевание, включая гематологическое онкологическое заболевание и солидные опухоли (например, на поздней стадии или метастатические солидные опухоли).

Используемые в данном документе термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Полезные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение, полностью или частично, симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (частичную или полную), независимо от того является ли она, обнаруживаемой или необнаружимой. Термин «лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в случае отсутствия лечения.

В данном документе термины «субъект», «индивидуум» или «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах реализации субъектом является человек. В некоторых вариантах реализации у субъекта возник и/или проявился по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению.

В некоторых вариантах реализации у субъекта было идентифицировано или диагностировано онкологическое заболевание с нарушением регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α , или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание) (например, как определяется с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется опухоль, которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии или активности или уровня любого из них (например, как определяется с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом). Например, у субъекта есть опухоль, которая является положительной в отношении мутации, как описано в Таблице 1 или Таблице 2. Субъект может быть субъектом с опухолью(ями), которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии или активности или уровня любого из них (например, положительной, как определяется с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). Субъектом может быть субъект, опухоли которого имеют нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка

PI3K α или его экспрессии или активности или их уровня (например, когда опухоль идентифицирована с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). В некоторых вариантах реализации у субъекта подозревают наличие PI3K α -ассоциированного онкологического заболевания. В некоторых вариантах реализации субъект имеет клиническую историю, указывающую на то, что у субъекта имеется опухоль, которая имеет нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии или активности или уровня любого из них (и, необязательно, клиническая история указывает на то, что субъекта следует лечить любой из композиций, представленных в данном документе).

В некоторых вариантах реализации субъектом является педиатрический субъект.

Термин «педиатрический субъект» используемый в данном документе, относится к субъекту в возрасте до 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический субъект» можно далее разделить на различные субпопуляции, включая: новорожденные (от рождения до первого месяца жизни); младенцы (от 1 месяца до двух лет); дети (от двух лет до 12 лет); и подростки (от 12 лет до 21 года (до, но не включая, двадцати двух лет)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах реализации педиатрический субъект находится в возрасте от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до возраста менее двух лет, от двух лет до возраста менее 12 лет или от 12 лет до возраста менее 21 года (до, но не включая, двадцати двух лет)). В некоторых вариантах реализации педиатрический субъект находится в возрасте от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до возраста менее 1 года, от возраста одного месяца до возраста менее четырех месяцев, от возраста от трех месяцев до возраста менее семи месяцев, от шести месяцев до возраста менее 1 года, от 1 года до возраста менее 2 лет, от 2 лет до возраста менее 3 лет, от 3 лет до возраста менее семи лет, от 7 лет до возраста менее 10 лет, от 10 лет до возраста менее 13 лет, от 13 лет до возраста менее 15 лет или от 15 лет до возраста менее 22 лет.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли полезны для предотвращения заболеваний и расстройств, как определено в данном документе (например, синдромов избыточного роста, связанных с *PIK3CA* (PROS) и онкологического заболевания). Термин «предотвращение» используемый в данном документе, означает задержку возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, заболевания или состояния, как описано в данном документе или его симптома.

Термин «PI3K α -ассоциированное заболевание или расстройство» в контексте данного документа относится к заболеваниям или расстройствам, связанным или имеющим нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любого из типов

нарушения регуляции гена *PIK3CA* или белка *PI3Kα* или экспрессии или активности или уровня любого из них, описанных в данном документе). Неограничивающие примеры *PI3Kα*-ассоциированного заболевания или расстройства включают, например, синдромы избыточного роста, связанные с *PIK3CA* (PROS), нарушения головного мозга (например, макроцефалико-капиллярные мальформации (MCAP) и гемимегалэнцефалию), врожденные липоматозные заболевания (например избыточный рост сосудистых пороков развития), эпидермальные невусы и аномалии скелета/позвоночника (например, синдром CLOVES) и фиброзно-жировая гиперплазия (FH) или онкологическое заболевание (например, *PI3Kα*-ассоциированное онкологическое заболевание).

Термин «онкологическое заболевание, ассоциированное с *PI3Kα*» используемый в данном документе, относится к онкологическим заболеваниям, связанным или имеющим нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3Kα* или экспрессии или активности или уровня любого из них. В данном документе описаны неограничивающие примеры *PI3Kα*-ассоциированного онкологического заболевания.

Фраза «нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3Kα* или экспрессии, активности или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, мутации в гене *PIK3CA*, которая приводит к экспрессии *PI3Kα*, который включает делецию по крайней мере одной аминокислоты по сравнению с *PI3Kα* дикого типа, мутация в гене *PIK3CA*, которая приводит к экспрессии *PI3Kα* с одной или более точечными мутациями по сравнению с *PI3Kα* дикого типа, мутация в гене *PIK3CA*, которая приводит к экспрессии *PI3Kα* по меньшей мере с одной вставленной аминокислотой по сравнению с *PI3Kα* дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню *PI3Kα* в клетке или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), что приводит к повышенному уровню *PI3Kα* в клетке), альтернативная сплайсированная версия мРНК *PI3Kα*, которая приводит к тому, что *PI3Kα* имеет делецию по меньшей мере одной аминокислоты в *PI3Kα* по сравнению с *PI3Kα* дикого типа) или повышенной экспрессии (например, повышенные уровни) *PI3Kα* дикого типа в клетке млекопитающего из-за aberrантной передачи сигналов клетками и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3Kα* или экспрессии или активности или уровня любого из них может представлять собой мутацию в гене *PIK3CA*, который кодирует *PI3Kα*, который конститутивно активен или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном *PIK3CA*, который не содержит мутации. Неограничивающие примеры точечных мутаций/замен/вставок/делеций *PI3Kα* описаны в Таблице 1 и Таблице 2.

Термин «активирующая мутация» в отношении *PI3Kα* описывает мутацию в гене *PIK3CA*, которая приводит к экспрессии *PI3Kα*, который имеет повышенную киназную активность, например, по сравнению с *PI3Kα* дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. Например, активирующая мутация может представлять собой

мутацию гена *PIK3CA*, которая приводит к экспрессии *PI3K α* , содержащего одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных замен (например, любая комбинация любых аминокислотных замен, описанных в данном документе), который обладает повышенной киназной активностью, например, по сравнению с *PI3K α* дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. В другом примере активирующая мутация может представлять собой мутацию *PIK3CA*, которая приводит к экспрессии *PI3K α* , содержащего одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных делеций, например, по сравнению с *PI3K α* дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. В другом примере активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене *PIK3CA*, которая приводит к экспрессии *PI3K α* , который имеет по меньшей мере одну (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18 или по меньшей мере 20) аминокислотную вставку по сравнению с *PI3K α* дикого типа, например, типичного *PI3K α* дикого типа, описанного в данном документе, например, при анализе в идентичных условиях. В данной области известны дополнительные примеры активирующих мутаций.

Термин «дикий тип» или «дикий тип» описывает последовательность нуклеиновой кислоты (например, гена *PIK3CA* или мРНК *PI3K α*) или белка (например, *PI3K α*), которая обычно обнаруживается у субъекта, не имеющего заболевания или расстройства, связанного с эталонной нуклеиновой кислотой или белком.

Термин «*PI3K α* дикого типа» или «*PI3K α* дикого типа» описывает нормальную нуклеиновую кислоту *PI3K α* (например, *PIK3CA* или мРНК *PI3K α*) или белок, обнаруженный у субъекта, у которого нет заболевания, связанного с *PI3K α* , например, *PI3K α* -ассоциированного онкологического заболевания (и необязательно также не имеет повышенного риска развития *PI3K α* -ассоциированного заболевания и/или не подозревается в наличии *PI3K α* -ассоциированного заболевания) или обнаруживается в клетке или ткани у субъекта, у которого нет *PI3K α* -ассоциированного заболевания, например, *PI3K α* -ассоциированного онкологического заболевания (и необязательно также не имеет повышенного риска развития *PI3K α* -ассоциированного заболевания и/или не подозревается в наличии *PI3K α* -ассоциированного заболевания).

В данном документе предложен способ лечения онкологического заболевания (например, *PI3K α* -ассоциированного онкологического заболевания) у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соль или фармацевтической композиции. Например, в данном документе предложены способы лечения *PI3K α* -ассоциированного онкологического заболевания, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает а) выявление нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или

экспрессии, активности или уровня любого из них в образце от субъекта; и b) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них включает одну или более замен/точечных мутаций/вставок белка *PI3K α* . Неограничивающие примеры замен/вставок/делеций белка *PI3K α* описаны в Таблице 1 и Таблице 2.

В некоторых вариантах реализации замена/вставка/делеция белка *PI3K α* выбрана из группы, состоящей из E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y, G1049R и их комбинации. В некоторых вариантах реализации замена/вставка/делеция белка *PI3K α* представляет собой H1047X, где X представляет собой любую аминокислоту.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, онкологическое заболевание (например, *PI3K α* -ассоциированное онкологическое заболевание) выбрано из гематологического онкологического заболевания и солидной опухоли.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, онкологическое заболевание (например, *PI3K α* -ассоциированное онкологическое заболевание) выбрано из онкологического заболевания молочной железы (включая как $HER2^+$, так и $HER2^-$ онкологическое заболевание молочной железы, ER^+ онкологическое заболевание молочной железы и тройное негативное онкологическое заболевание молочной железы), онкологического заболевания эндометрия, онкологического заболевания легких (включая аденокарциномное онкологического заболевания легких и плоскоклеточное онкологическое заболевание легких), плоскоклеточного онкологического заболевания пищевода, онкологического заболевания яичников, колоректального онкологического заболевания, аденокарциному пищевода, онкологического заболевания мочевого пузыря, онкологического заболевания головы и шеи (включая плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи, такое как ротоглоточное плоскоклеточное онкологическое заболевание), онкологического заболевания щитовидной железы, глиомы, онкологического заболевания шейки матки, лимфангиомы, менингиомы, меланомы (в том числе увеальной меланомы), онкологического заболевания почки, нейроэндокринного новообразования поджелудочной железы (pNET), онкологического заболевания желудка, онкологического заболевания пищевода, острого миелоидного лейкоза, рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы и онкологического заболевания поджелудочной железы.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, онкологическое заболевание (например, *PI3K α* -ассоциированное онкологическое заболевание) выбрано из онкологического заболевания молочной железы (включая как $HER2^+$, так и $HER2^-$ онкологическое заболевание молочной железы, ER^+ онкологическое заболевание молочной железы и тройное

негативное онкологическое заболевание молочной железы), онкологического заболевания эндометрия, онкологического заболевания легких (включая аденокарциномное онкологического заболевания легких и плоскоклеточное онкологическое заболевание легких), плоскоклеточного онкологического заболевания пищевода, онкологического заболевания яичников, колоректального онкологического заболевания, аденокарциному пищевода, онкологического заболевания мочевого пузыря, онкологического заболевания головы и шеи (включая плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи, такое как ротоглоточное плоскоклеточное онкологическое заболевание), онкологического заболевания щитовидной железы, глиомы, онкологического заболевания шейки матки, лимфангиомы, менингиомы, меланомы (в том числе увеальной меланомы), онкологического заболевания почки, нейроэндокринного новообразования поджелудочной железы (pNET), онкологического заболевания желудка, онкологического заболевания пищевода, острого миелоидного лейкоза, рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы и онкологического заболевания поджелудочной железы.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, онкологическое заболевание (например, P13Ka-ассоциированное онкологическое заболевание) выбрано из онкологического заболевания молочной железы, онкологического заболевания легких, онкологического заболевания эндометрия, плоскоклеточного онкологического заболевания пищевода, онкологического заболевания яичников, колоректального онкологического заболевания, аденокарциномы пищевода, онкологического заболевания мочевого пузыря, онкологического заболевания головы и шеи, онкологического заболевания щитовидной железы, глиомы и онкологического заболевания шейки матки.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, P13Ka-ассоциированное онкологическое заболевание, представляет собой онкологическое заболевание молочной железы. В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, P13Ka-ассоциированное онкологическое заболевание представляет собой колоректальное онкологическое заболевание. В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, P13Ka-ассоциированное онкологическое заболевание представляет собой онкологическое заболевание эндометрия. В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, P13Ka-ассоциированное онкологическое заболевание представляет собой онкологическое заболевание легких.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, P13Ka-ассоциированное онкологическое заболевание, выбрано из онкологических заболеваний, описанных в Таблице 1 и Таблице 2.

Таблица 1. Аминокислотные замены/вставки/делеции в белке P13Ka^A

Положение аминокислоты	Неограничивающие типичные мутации	Неограничивающее типичное Р3Ка-ассоциированное онкологическое заболевание(и)
1	M1 (Сайт начала трансляции)	Астроцитомы Мультиформная глиобластома
4	R4* (Нонсенс мутация)	Мультиформная глиобластома
9	E9G	Аденокарцинома желудка
10	L10_M16del	Мультиформная глиобластома
11	W11L, W11S, W11_P18del (удаление в рамке считывания)	Аденокарцинома легких, Олигодендроглиома, Эндометриоидная карцинома матки
12	G12D	Эндометриоидная карцинома матки
13	I13T	Аденокарцинома толстой кишки
19	R19I	Эндометриоидная карцинома матки
27	P27T	Гепатоцеллюлярная карцинома
36	C36Y	Эндометриоидная карцинома матки
38	R38C, R38H, R38L, R38S	Эндометриоидная карцинома матки Папиллярное почечно-клеточное онкологическое заболевание Папиллярная аденокарцинома желудка Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Мультиформная глиобластома Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Гепатоцеллюлярная карцинома Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома желудка диффузного типа Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Эндометриоидная карцинома матки
39	E39G, E39K	Эндометриоидная карцинома матки Мультиформная глиобластома
57	P57L	Кожная меланома
65	E65K	Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких
66	S66C	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
69	I69N	Аденокарцинома толстой кишки
71	V71I	Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
75	Q75E	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Плоскоклеточное онкологическое

		заболевание головы и шеи
78	E78* (нонсенс мутация)	Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких
80	E80K	Смешанная карцинома эндометрия и матки
81	E81* (нонсенс мутация), E81del (удаление в рамке считывания), E81K	Аденокарцинома толстой кишки Мультиформная глиобластома Аденокарцинома толстой кишки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Мультиформная глиобластома Эндометриоидная карцинома матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
83	F83L, F83S	Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы
84	D84H	Аденокарцинома легких
86	T86S	Гепатоцеллюлярная карцинома
87	R87T	Аденокарцинома легких
88	R88Q	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Аденокарцинома прямой кишки Аденокарцинома толстой кишки Аденокарцинома простаты Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Тубулярная аденокарцинома желудка Олигодендроглиома Муцинозная аденокарцинома желудка Мультиформная глиобластома Аденокарцинома желудка Эндометриоидная карцинома матки Смешанная карцинома эндометрия и матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Муцинозная аденокарцинома толстой и

		прямой кишки Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Аденокарцинома желудка кишечного типа Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
90	C90G, C90R, C90Y	Мультиформная глиобластома Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки
93	R93P, R93Q, R93W	Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Аденокарцинома желудка Мультиформная глиобластома Эндометриоидная карцинома матки Тубулярная аденокарцинома желудка Муцинозная аденокарцинома желудка Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Аденокарцинома толстой кишки
102	I102del	Эндометриоидная карцинома матки
103	E103G, E103_G106delinsD (удаление в рамке считывания), E103_P104del (удаление в рамке считывания)	Мультиформная глиобластома Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
104	P104L, P104R, P104T	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Аденокарцинома легких Аденокарцинома толстой кишки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки
105	V105del, V105_R108del	Эндометриоидная карцинома матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
106	G106D, G106R, G106S, G106V, G106_R108del (удаление в рамке считывания), G106_N107del (удаление в рамке	Смешанная карцинома эндометрия и матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Муцинозная карцинома Олигодендроглиома

	считывания)	Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома прямой кишки Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Тубулярная аденокарцинома желудка Эндометриоидная карцинома матки
107	N107S	Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома легких
108	R108C, R108H, R108L	Аденокарцинома простаты Эндометриоидная карцинома матки Мультиформная глиобластома Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Тубулярная аденокарцинома желудка Аденокарцинома толстой кишки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Смешанная карцинома эндометрия и матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких
109	E109_I112delinsD (удаление в рамке считывания)	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
110	E110del	Эндометриоидная карцинома матки Олигодендроглиома Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Смешанная карцинома эндометрия и матки Аденокарцинома толстой кишки Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Аденокарцинома легких Папиллярное онкологическое заболевание

		щитовидной железы
111	K111del, K111E, K111N, K111R, K111_L113del (удаление в рамке считывания)	Эндометриоидная карцинома матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Олигодендроглиома Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Аденокарцинома толстой кишки Аденокарцинома желудка кишечного типа Аденокарцинома желудка Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома легких Аденокарцинома пищевода Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Мультиформная глиобластома
113	L113del	Эндометриоидная карцинома матки
115	R115L, R115P	Серозное онкологическое заболевание яичников Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Эндометриоидная карцинома матки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Аденокарцинома прямой кишки Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки
116	E116K	Аденокарцинома прямой кишки
118	G118D	Мультиформная глиобластома Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Эндометриоидная карцинома матки Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Олигодендроглиома Аденокарцинома пищевода Астроцитомы Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Муцинозная карцинома Смешанная карцинома эндометрия и матки

		Аденокарцинома желудка Аденокарцинома поджелудочной железы Папиллярное онкологическое заболевание щитовидной железы Аденокарцинома прямой кишки
123	M123I	Аденокарцинома легких
124	P124A	Аденокарцинома легких
151	V151M	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Астроцитомы
165	Y165H	Смешанная карцинома эндометрия и матки
170	N170S	Эндометриоидная карцинома матки
182	Y182H	Аденокарцинома желудка
213	H213N	Кожная меланома
224	A224S	Аденокарцинома толстой кишки
239	L239R	Аденокарцинома толстой кишки
258	D258N	Аденокарцинома прямой кишки
262	L262I	Кожная меланома
266	P266T	Эндометриоидная карцинома матки
267	L267M	Кожная меланома
272	Y272* (Нонсенс мутация)	Светлоклеточное онкологическое заболевание почки
274	R274K	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
279	L279I	Эндометриоидная карцинома матки
282	M282V	Эндометриоидная карцинома матки
292	S292I	Мультиформная глиобластома
296	Q296E	Аденокарцинома легких
300	D300V	Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких
310	R310C	Эндометриоидная карцинома матки
322	T322A	Эндометриоидная карцинома матки
335	R335G	Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
337	K337N	Аденокарцинома прямой кишки
339	L339I	Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Эндометриоидная карцинома матки

342	T342S	Аденокарцинома легких
344	V344A, V344G, V344M	Эндометриоидная карцинома матки Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Аденокарцинома толстой кишки Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Аденокарцинома прямой кишки Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS) Смешанная карцинома эндометрия и матки Мультиформная глиобластома
345	N345H, N345I, N345K, N345T, N345Y	Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Эндометриоидная карцинома матки Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS) Аденокарцинома легких Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Аденокарцинома толстой кишки Лейомиосаркома Мультиформная глиобластома Эндометриоидная карцинома матки Семинома Тубулярная аденокарцинома желудка Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Аденокарцинома желудка Аденокарцинома желудка диффузного типа Аденокарцинома простаты Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Олигодендроглиома
350	D350G, D350N	Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких

		<p>Инвазивная протоковая карцинома молочной железы</p> <p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Аденокарцинома толстой кишки</p> <p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Муцинозная аденокарцинома желудка</p> <p>Аденокарцинома легких</p> <p>Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы</p>
351	I351T	Эндометриоидная карцинома матки
357	R357Q	<p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки</p> <p>Аденокарцинома толстой кишки</p>
359	G359R	Эндометриоидная карцинома матки
363	G363A	Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
364	G364R	<p>Смешанная карцинома эндометрия и матки</p> <p>Аденокарцинома желудка кишечного типа</p> <p>Аденокарцинома толстой кишки</p>
365	E365K, E365V	<p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Уротелиальная карцинома мочевого пузыря</p> <p>Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки</p> <p>Аденокарцинома желудка диффузного типа</p> <p>Инвазивная протоковая карцинома молочной железы</p> <p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи</p>
366	P366R	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
378	C378F, C378R, C378Y	<p>Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки</p> <p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Олигодендроглиома</p>
379	S379T	Кожная меланома
380	N380S	Аденокарцинома желудка диффузного типа
390	D390N	Аденокарцинома легких
392	Y392H	Эндометриоидная карцинома матки
398	R398H	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
399	A399T	Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки
401	R401Q	Эндометриоидная карцинома матки
405	S405F	Аденокарцинома желудка кишечного типа

406	I406V	Смешанная карцинома эндометрия и матки
412	R412Q	Аденокарцинома желудка
417	E417K	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
418	E418K	Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома прямой кишки Муцинозная карцинома Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
420	C420R	Эндометриоидная карцинома матки Тубулярная аденокарцинома желудка Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Аденокарцинома толстой кишки Аденокарцинома желудка кишечного типа Аденокарцинома желудка Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS) Астроцитомы Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки
432	Y432C	Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки
447	P447_L455del (удаление в рамке считывания)	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
449	P449L, P449S	Эндометриоидная карцинома матки
450	H450_P458del (удаление в рамке считывания)	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
451	G451R, G451V, G451_D454del (удаление в рамке считывания)	Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Аденокарцинома толстой кишки
452	L452_G460del (удаление в рамке считывания)	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
453	E453del, E453K, E453Q,	Олигодендроглиома Смешанная карцинома эндометрия и матки

	E453_G460delinsDDF (удаление в рамке считывания), E453_L455del	Аденокарцинома желудка кишечного типа Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Астроцитомы Аденокарцинома желудка Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Аденокарцинома легких Муцинозная карцинома Эндометриоидная карцинома матки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Мультиформная глиобластома Аденокарцинома толстой кишки
454	D454Y	Эндометриоидная карцинома матки
455	L455_G463del (удаление в рамке считывания)	Мультиформная глиобластома
463	G463_N465delinsD (удаление в рамке считывания)	Эндометриоидная карцинома матки
469	E469A, E469delinsDK (Вставка в рамке считывания)	Аденокарцинома прямой кишки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
471	P471A, P471L	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Аденокарцинома прямой кишки Эндометриоидная карцинома матки Олигоастроцитомы Гепатоцеллюлярная карцинома
474	E474A	Аденокарцинома простаты
475	L475F	Кожная меланома
479	W479*	Эндометриоидная карцинома матки
495	H495L, H495Y	Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Эндометриоидная карцинома матки
499	S499F	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
519	R519G	Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи

520	D520V	Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы
522	E522A	Эндометриоидная карцинома матки
531	L531V	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
539	P539R, P539S	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Аденокарцинома поджелудочной железы Эндометриоидная карцинома матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких
542	E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V	Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома толстой кишки Аденокарцинома простаты Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Эндоцервикальная аденокарцинома Аденокарцинома желудка кишечного типа Аденокарцинома простаты Папиллярное почечно-клеточное онкологическое заболевание Олигоastroцитомы Гепатоцеллюлярная карцинома Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Аденокарцинома желудка диффузного типа Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Перстневидно-клеточная карцинома желудка Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS) Муцинозная карцинома Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Мультиформная глиобластома

		Аденокарцинома легких
545	E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q	<p>Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки</p> <p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Аденокарцинома толстой кишки</p> <p>Аденокарцинома простаты</p> <p>Инвазивная протоковая карцинома молочной железы</p> <p>Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы</p> <p>Эндоцервикальная аденокарцинома</p> <p>Аденокарцинома желудка кишечного типа</p> <p>Папиллярное почечно-клеточное онкологическое заболевание</p> <p>Олигоастроцитомы</p> <p>Гепатоцеллюлярная карцинома</p> <p>Уротелиальная карцинома мочевого пузыря</p> <p>Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки</p> <p>Аденокарцинома желудка диффузного типа</p> <p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких</p> <p>Перстневидно-клеточная карцинома желудка</p> <p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи</p> <p>Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS)</p> <p>Муцинозная карцинома</p> <p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки</p> <p>Мультиформная глиобластома</p> <p>Олигодендроглиома</p> <p>Аденокарцинома легких</p> <p>Серозное онкологическое заболевание яичников</p> <p>Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки</p> <p>Астроцитомы</p> <p>Аденокарцинома прямой кишки</p> <p>Аденокарцинома желудка</p> <p>Кожная меланома</p> <p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание пищевода</p> <p>Инвазивная смешанная муцинозная</p>

		<p>карцинома молочной железы Внутрипеченочная холангиокарцинома Светлоклеточное онкологическое заболевание почки Семинома Аденокарцинома пищевода Тубулярная аденокарцинома желудка Смешанная карцинома эндометрия и матки</p>
546	Q546E, Q546H, Q546K, Q546P, Q546R	<p>Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома прямой кишки Олигодендроглиома Аденокарцинома желудка Аденокарцинома пищевода Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS) Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Аденокарцинома толстой кишки Мультиформная глиобластома Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Недифференцированная плеоморфная саркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома/веретенноклеточная саркома высокой степени злокачественности Астроцитомы Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Олигоастроцитомы Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Тубулярная аденокарцинома желудка Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Аденокарцинома желудка кишечного типа</p>
547	E547D, E547K	<p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Аденокарцинома желудка</p>
552	W552C	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
569	L569I	<p>Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Аденокарцинома простаты</p>

576	S576Y	Эндометриоидная карцинома матки
581	A581S	Кожная меланома
589	D589N	Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки
600	E600K, E600V	Эндометриоидная карцинома матки Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Аденокарцинома легких Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Папиллярная аденокарцинома желудка
603	D603H	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
604	C604R	Эндометриоидная карцинома матки Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
606	Y606C	Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
607	P607Q	Кожная меланома
609	P609H	Аденокарцинома толстой кишки
614	F614I	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
617	R617Q, R617W	Эндометриоидная карцинома матки
617	R617W	Эндометриоидная карцинома матки
629	S629C	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
636	V636L	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
642	E642K	Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки
643	Q643H	Эндометриоидная карцинома матки
658	L658F	Аденокарцинома толстой кишки
667	F667L	Эндометриоидная карцинома матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки
673	S673T	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
674	E674* (Нонсенс мутация), E674D, E674Q	Папиллярное онкологическое заболевание щитовидной железы Кожная меланома Уротелиальная карцинома мочевого пузыря

682	Q682K, Q682Rfs*18 (Делеция рамки считывания)	Кожная меланома Мультиформная глиобластома
683	R683M	Кожная меланома
684	F684L	Эндометриоидная карцинома матки
693	R693H	Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки
710	E710Q	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
711	K711N	Астроцитомы
722	E722K	Аденокарцинома толстой кишки
725	D725G, D725N	Аденокарцинома толстой кишки Эндометриоидная карцинома матки
726	E726K	Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Эндометриоидная карцинома матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Гепатоцеллюлярная карцинома Аденокарцинома легких Плоскоклеточное онкологическое заболевание пищевода Аденокарцинома пищевода Аденокарцинома прямой кишки Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Аденокарцинома толстой кишки
729	K729N	Кожная меланома
732	M732I	Аденокарцинома толстой кишки
737	E737K	Кожная меланома
741	R741Q	Серозное онкологическое заболевание яичников
744	F744I	Аденокарцинома желудка
746	D746Y	Кожная меланома
749	Q749H	Кожная меланома
752	L752V	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
766	L766F	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
770	R770Q	Эндометриоидная карцинома матки
773	S773F	Кожная меланома
777	R777M, R777K	Кожная меланома

		Аденокарцинома толстой кишки
791	E791Q	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
811	M811I	Эндометриоидная карцинома матки
816	I816S	Эндометриоидная карцинома матки
818	R818C, R818H	Кожная меланома Эндометриоидная карцинома матки
849	E849K	Серозное онкологическое заболевание яичников
852	R852Q	Лейомиосаркома Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки
865	G865D	Кожная меланома
866	L866F, L866W	Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Эндометриоидная карцинома матки
879	Q879R	Аденокарцинома желудка
886	K886E	Недифференцированная плеоморфная саркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома/веретенноклеточная саркома высокой степени злокачественности
901	C901F	Эндометриоидная карцинома матки Астроцитомы Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
903	G903E	Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки
905	C905S	Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
909	F909C	Аденокарцинома пищевода
914	G914R	Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Астроцитомы
929	L929M	Эндометриоидная карцинома матки
930	F930V	Эндометриоидная карцинома матки
939	D939G	Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS) Эндометриоидная карцинома матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
948	K948E	Аденокарцинома желудка кишечного типа
951	R951C	Аденокарцинома прямой кишки
953	P953S	Эндометриоидная карцинома матки
956	L956F	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря

958	Q958R	Смешанная карцинома эндометрия и матки
970	E970K	Плоскоклеточное онкологическое заболевание пищевода Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Аденокарцинома толстой кишки
971	C971R	Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
978	E978K	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
979	R979G	Аденокарцинома поджелудочной железы
985	Y985*	Плевральная мезотелиома, двухфазного типа
989	L989V	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
992	R992L, R992P	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Муцинозная карцинома
997	L997I	Эндометриоидная карцинома матки
1002	F1002L	Эндометриоидная карцинома матки
1004	M1004I, M1004R, M1004V	Эндометриоидная карцинома матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких
1005	M1005V	Олигодендроглиома
1006	L1006R	Эндометриоидная карцинома матки
1007	G1007R	Эндометриоидная карцинома матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Аденокарцинома толстой кишки Эндоцервикальная аденокарцинома
1012	E1012Q	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря
1015	S1015Y	Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки
1016	F1016C	Эндометриоидная карцинома матки
1017	D1017N	Аденокарцинома поджелудочной железы
1020	A1020T	Эндометриоидная карцинома матки
1021	Y1021C, Y1021H	Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки

		<p>Аденокарцинома толстой кишки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома желудка Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Тубулярная аденокарцинома желудка</p>
1025	T1025A, T1025S	<p>Эндометриоидная карцинома матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Смешанная карцинома эндометрия и матки</p>
1023	R1023Q [†]	Колоректальное онкологическое заболевание
1026	L1026I	Кожная меланома
1029	D1029H	Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки
1037	E1037K	Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
1040	M1040I, M1040V	<p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Инвазивная протоковая карцинома молочной железы</p>
1043	M1043I, M1043L, M1043T, M1043V	<p>Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Тубулярная аденокарцинома желудка Эндометриоидная карцинома матки Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Папиллярное онкологическое заболевание щитовидной железы Плоскоклеточное онкологическое заболевание пищевода Аденокарцинома толстой кишки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Аденокарцинома поджелудочной железы Олигодендроглиома Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки</p>

		Мультиформная глиобластома Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
1044	N1044I, N1044K, N1044Y	Эндометриоидная карцинома матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы
1045	D1045A, D1045V	Эндометриоидная карцинома матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких
1047	H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y	Плоскоклеточное онкологическое заболевание пищевода Эндометриоидная карцинома матки Гепатоцеллюлярная карцинома Кожная меланома Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Внутрипеченочная холангиокарцинома Смешанная карцинома эндометрия и матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Светлоклеточное онкологическое заболевание почки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS) Астроцитомы Аденокарцинома толстой кишки Лейомиосаркома Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Олигодендроглиома Серозное онкологическое заболевание яичников Муцинозная аденокарцинома желудка Аденокарцинома прямой кишки

		Аденокарцинома желудка кишечного типа Аденокарцинома желудка диффузного типа Аденокарцинома простаты Аденокарцинома легких Аденокарцинома желудка Тубулярная аденокарцинома желудка Адренкортикальная карцинома Недифференцированная плеоморфная саркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома/веретенноклеточная саркома высокой степени злокачественности Мультиформная глиобластома Олигоастроцитома
1048	H1048R	Аденокарцинома толстой кишки Светлоклеточное онкологическое заболевание почки
1049	G1049R	Аденокарцинома желудка кишечного типа Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Светлоклеточное онкологическое заболевание почки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома толстой кишки
1052	T1052K	Гепатоцеллюлярная карцинома Аденокарцинома толстой кишки
1055	M1055I	Смешанная карцинома эндометрия и матки
1058	I1058M	Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки
1065	H1065L	Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы
1066	A1066V	Смешанная карцинома эндометрия и матки
1068	N1068Y, N1068fs*5 (Вставка сдвига рамки считывания)	Плевральная мезотелиома эпителиоидного типа Дедифференцированная липосаркома Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи
1069	*1069Wext*4 (Безостановочная мутация)	Мультиформная глиобластома

^A Если не указано иное, мутации из Таблицы 1 обнаружены в базе данных cBioPortal, полученной от Cerami et al. *The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data*. *Cancer Discovery*. May 2012 2; 401; и

Gao et al. *Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal*. *Sci. Signal.* 6, p11 (2013).

† Velho S, Oliveira C, Ferreira A, Ferreira AC, Suriano G, Schwartz S Jr, Duval A, Carneiro F, Machado JC, Hamelin R, Seruca R. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. *Eur J Cancer.* 2005 Jul;41(11):1649-54. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.022. PMID: 15994075.

Таблица 2. Дополнительные аминокислотные замены/вставки/делеции в белке PI3K α ^A

Положение аминокислоты	Неограничивающие типичные мутации	Неограничивающее типичное PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание(и)
1043	M1043I, M1043L, M1043T, M1043V	<p>Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы</p> <p>Тубулярная аденокарцинома желудка</p> <p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Муцинозная аденокарцинома толстой и прямой кишки</p> <p>Папиллярное онкологическое заболевание щитовидной железы</p> <p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание пищевода</p> <p>Аденокарцинома толстой кишки</p> <p>Инвазивная протоковая карцинома молочной железы</p> <p>Уротелиальная карцинома мочевого пузыря</p> <p>Аденокарцинома поджелудочной железы</p> <p>Олигодендроглиома</p> <p>Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки</p> <p>Мультиформная глиобластома</p> <p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи</p>
1044	N1044I, N1044K, N1044Y	<p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Инвазивная протоковая карцинома молочной железы</p>
1045	D1045A, D1045V	<p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких</p>
1047	H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y	<p>Плоскоклеточное онкологическое заболевание пищевода</p> <p>Эндометриоидная карцинома матки</p> <p>Гепатоцеллюлярная карцинома</p> <p>Кожная меланома</p> <p>Муцинозная аденокарцинома толстой и</p>

		<p> прямой кишки Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Плоскоклеточное онкологическое заболевание шейки матки Внутрпеченочная холангиокарцинома Смешанная карцинома эндометрия и матки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Светлоклеточное онкологическое заболевание почки Серозная карцинома матки/папиллярная серозная карцинома матки Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи Плоскоклеточное онкологическое заболевание легких Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Инвазивное онкологическое заболевание молочной железы (NOS) Астроцитомы Аденокарцинома толстой кишки Лейомиосаркома Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки Олигодендроглиома Серозное онкологическое заболевание яичников Муцинозная аденокарцинома желудка Аденокарцинома прямой кишки Аденокарцинома желудка кишечного типа Аденокарцинома желудка диффузного типа Аденокарцинома простаты Аденокарцинома легких Аденокарцинома желудка Тубулярная аденокарцинома желудка Адренокортикальная карцинома Недифференцированная плеоморфная саркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома/веретенноклеточная саркома высокой степени злокачественности Мультиформная глиобластома Олигоастроцитомы </p>
1048	H1048R	<p> Аденокарцинома толстой кишки Светлоклеточное онкологическое </p>

		заболевание почки
1049	G1049R	Аденокарцинома желудка кишечного типа Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Светлоклеточное онкологическое заболевание почки Инвазивная протоковая карцинома молочной железы Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы Эндометриоидная карцинома матки Аденокарцинома толстой кишки
1052	T1052K	Гепатоцеллюлярная карцинома Аденокарцинома толстой кишки
1055	M1055I	Смешанная карцинома эндометрия и матки
1058	I1058M	Карциносаркома матки/злокачественная смешанная мюллерова опухоль матки
1065	H1065L	Инвазивная лобулярная карцинома молочной железы
1066	A1066V	Смешанная карцинома эндометрия и матки
1068	N1068Y, N1068fs*5 (Вставка сдвига рамки считывания)	Плевральная мезотелиома эпителиоидного типа Дедифференцированная липосаркома Плоскоклеточное онкологическое заболевание головы и шеи

^A Если не указано иное, мутации из Таблицы 2 обнаружены в базе данных cBioPortal, полученной от Cerami et al. *The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data*. *Cancer Discovery*. May 2012 2; 401; и Gao et al. *Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal*. *Sci. Signal*. 6, p11 (2013).

† Velho S, Oliveira C, Ferreira A, Ferreira AC, Suriano G, Schwartz S Jr, Duval A, Carneiro F, Machado JC, Hamelin R, Seruca R. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Jul;41(11):1649-54. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.022. PMID: 15994075.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка P13K α или экспрессии, активности или уровня любого из них включает в себя вариацию сплайсинга мРНК P13K α , которая приводит к экспрессируемому белку, который представляет собой альтернативно сплайсированный вариант P13K α имеющий удален по меньшей мере один остаток (по сравнению с белком P13K α дикого типа), что приводит к конститутивной активности домена белка P13K α .

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка P13K α или экспрессии, активности или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене *PIK3CA*, которая приводит к продукции белка P13K α , который имеет один или более аминокислотных замен, вставок или делеций в гене

PIK3CA, что приводит к образованию белка *PI3K α* , в котором одна или более аминокислот вставлены или удалены, по сравнению с белком *PI3K α* дикого типа. В некоторых случаях полученный мутантный белок *PI3K α* обладает повышенной активностью по сравнению с белком *PI3K α* дикого типа или белком *PI3K α* , не содержащим той же мутации. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе избирательно ингибируют полученный мутантный белок *PI3K α* по сравнению с белком *PI3K α* дикого типа или белком *PI3K α* , не содержащим ту же мутацию.

Типичная последовательность альфа-изоформы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы человека (запись UniProtKB P42336) (SEQ ID NO: 1)

MPPRPSSGEL WGIHLMPPRI LVECLLPNGM IVTLECLREA TLITIKHELF
 KEARKYPLHQ LLQDESSYIF VSVTQEAERE EFFDETRRLC DLRLFQPFLLK
 VIEPVGNREE KILNREIGFA IGMPVCEFDK VKDPEVQDFR RNILNVCKEA
 VDLRDLNSPH SRAMYVYPPN VESPELPHK IYNKLDKGQI IVVIWVIVSP
 NNDKQKYTLK INHDCVPEQV IAEAIRKKTR SMLLSSEQLK LCVLEYQGKY
 ILKVCGCDEY FLEKYPLSQY KYIRSCIMLG RMPNMLMAK ESLYSQLPMD
 CFTMPSYSRR ISTATPYMNG ETSTKSLWVI NSALRIKILC ATYVNVNIRD
 IDKIYVRTGI YHGGEPLCDN VNTQRVPCSN PRWNEWLNVD IYIPDLPRAA
 RLCLSICSVK GRKGAKKEHC PLAWGNINLF DYTDTLVSGK MALNLWPVPH
 GLEDLLNPIG VTGSNPNKET PCLELEFDWF SSVVKFPDMS VIEEHANWSV
 SREAGFSYSH AGLSNRLARD NELRENDKEQ LKAISTRDPL SEITEQEKDF
 LWSHRHYCVT IPEILPKLLL SVKWNRSRDEV AQMYCLVKDW PPIKPEQAME
 LLDCNYPDPM VRGFAVRCLE KYLTDDKLSQ YLIQLVQVLK YEQYLDNLLV
 RFLKKALTN QRIGHFFFWH LKSEMHNKTV SQRFGLLLES YCRACGMYLK
 HLNQVEAME KLINLTDILK QEKKDETQKV QMKFLVEQMR RPDFMDALQG
 FLSPLNPAHQ LGNLRLEECR IMSSAKRPLW LNWENPDIMS ELLFQNNIEI
 FKNGDDLQD MLTLQHIRIM ENIWQNQGLD LRMLPYGCLS IGDCVGLIEV
 VRNSHTIMQI QCKGGLK GAL QFNSHTLHQW LKDKNKGEIY DAAIDLFTRS
 CAGYCVATFI LGIGDRHNSN IMVKDDGQLF HIDFGHFLDH KKKKFGYKRE
 RVPFVLTQDF LIVISKGAQE CTKTREFERF QEMCYKAYLA IRQHANLFIN
 LFSMMLGSGM PELQSFDDIA YIRKTLALDK TEQEALYEFM KQMNDANHHGG
 WTTKMDWIFH TIKQHALN

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли применимы для лечения онкологического заболевания, у которого было выявлено наличие одной или более мутаций *PI3K α* . Соответственно, в данном документе предложены способы лечения субъекта с диагнозом (или выявленным наличием) онкологического заболевания, которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе также предложены способы лечения субъекта, у которого выявлено или диагностировано *PI3K α* -ассоциированное онкологическое заболевание,

которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации субъект, у которого было идентифицировано или диагностировано PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание, посредством использования одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них у субъекта или в образце биопсии субъекта или путем выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации тест или анализ предоставляется в виде набора. В некоторых вариантах реализации онкологическое заболевание представляет собой PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание.

Термин «регулирующий орган» относится к агентству страны, выдающему разрешение на медицинское использование фармацевтических агентов в этой стране. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

Также предложены способы лечения онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает: (a) обнаружение PI3K α -ассоциированного онкологического заболевания у субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты реализации этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового средства (например иммунотерапии). В некоторых вариантах реализации субъект ранее лечили другим противораковым лечением, например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли или лучевой терапией. В некоторых вариантах реализации субъект, у которого было диагностировано PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание, посредством использования одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них у субъекта или в образце биопсии субъекта или путем выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации тест или анализ предоставляется в виде набора. В некоторых вариантах реализации онкологическое заболевание представляет собой PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание.

Также предложены способы лечения субъекта, которые включают проведение анализа на образце, полученном от субъекта, для определения того имеется ли у субъекта нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них и введение (например, специфическое или избирательное введение) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции, субъекту, у которого установлено нарушение регуляции гена *PIK3CA*, PI3K α белка или экспрессии или активности или уровня любого из них. Некоторые варианты реализации этих

способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового средства (например иммунотерапии). В некоторых вариантах реализации этих способов субъекта ранее лечили другим противораковым лечением, например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли или лучевой терапией. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъект с подозрением на Р1ЗК α -ассоциированное онкологическое заболевание, субъект с одним или более симптомами Р1ЗК α -ассоциированного онкологического заболевания или субъект с повышенным риском развития Р1ЗК α -ассоциированного онкологического заболевания. В некоторых вариантах реализации в анализе используется секвенирование нового поколения, пиросеквенирование иммуногистохимия или FISH-анализ. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой анализ, одобренный регулирующим органом, например набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой жидкую биопсию. В данном документе описаны дополнительные, неограничивающие анализы, которые можно использовать в этих способах. Дополнительные анализы также известны в данной области техники.

Также предложено соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, для применения при лечении Р1ЗК α -ассоциированного онкологического заболевания, у субъекта, у которого выявлено или диагностировано онкологическое заболевание, связанное с Р1ЗК α , на стадии проведения анализа (например, анализа *in vitro*) на образце, полученном от субъекта, чтобы определить, имеется ли у субъекта нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка Р1ЗК α или экспрессии, активности или уровня любого из них, где присутствие нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка Р1ЗК α или экспрессии, активности или уровня любого из них указывает на то, что у субъекта имеется Р1ЗК α -ассоциированное онкологическое заболевание. Также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, для производства лекарственного средства для лечения Р1ЗК α -ассоциированного онкологического заболевания у субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие Р1ЗК α -ассоциированного онкологического заболевания на стадии проведения анализа на образце, полученном от субъекта, чтобы определить имеет ли субъект нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка Р1ЗК α или экспрессии, активности или уровня любого из них, при наличии нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка Р1ЗК α или его экспрессии, активности или уровня любого из них указывает на то, что у субъекта имеется Р1ЗК α -ассоциированное онкологическое заболевание. Некоторые варианты реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, дополнительно включают запись в медицинской карте субъекта (например, на компьютерно-читаемом носителе), что у субъекта установлено нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка Р1ЗК α или экспрессии или активности или уровня любого из них, посредством проведения анализа, следует вводить соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах реализации в анализе используется секвенирование

нового поколения, пиросеквенирование иммуногистохимия или FISH-анализ. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой анализ, одобренный регулирующим органом, например набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой жидкую биопсию.

Также предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом или у субъекта, у которого выявлено или диагностировано PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание. Также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, для производства лекарственного средства для лечения онкологического заболевания у субъекта, у которого выявлено или диагностировано PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание. В некоторых вариантах реализации у субъекта идентифицируют или диагностируют PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание, посредством использования одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии или активности или уровня любого из них в субъекте или в образце биопсии субъекта. Как представлено в настоящем документе, PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание, включает онкологическое заболевание, описанное в настоящем документе и известное в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, у субъекта было идентифицировано или диагностировано онкологическое заболевание с нарушением регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, у субъекта имеется опухоль, которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект может представлять собой субъект с опухолью(ями), которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект может представлять собой субъект, опухоли которого имеют нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, у субъекта подозревают PI3K α -ассоциированное онкологическое заболевание. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлены способы лечения PI3K α -ассоциированного онкологического заболевания, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает а) выявление нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого их них в образце от субъекта; и б) введение терапевтически эффективного

количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них включает одну или более точечных мутаций/инсерций/делеций белка *PI3K α* . Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка *PI3K α* описаны в Таблице 1 и Таблице 2. В некоторых вариантах реализации точечная мутация/вставка/делеция белка *PI3K α* представляет собой H1047X, где X представляет собой любую аминокислоту. В некоторых вариантах реализации точечные мутации/вставки/делеции белка *PI3K α* выбраны из группы, состоящей из E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y и G1049R. В некоторых вариантах реализации онкологическое заболевание с нарушением регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них определяют с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA. В некоторых вариантах реализации опухоль с нарушением регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них определяют с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, у субъекта есть история болезни, указывающая на то, что у субъекта имеется опухоль, которая имеет нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них. Также предложены способы лечения субъекта, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту история болезни которого указывает на то, что у субъекта имеется нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белок *PI3K α* или экспрессия или активность или уровень любого из них.

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в настоящем документе, включают проведение анализа образца, полученного от субъекта, для определения того имеется ли у субъекта нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии или уровня любого из них. В некоторых таких вариантах реализации способ также включает введение субъекту, у которого установлено нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии или активности или уровня любого из них, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способ включает определение наличия у субъекта нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии или уровня любого из них посредством анализа, проведенного на образце, полученном от субъекта. В таких вариантах реализации способ также включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене *PIK3CA* (например,

любую из одной или более точечных мутаций *PI3Kα*, как описано в данном документе. Одна или более точечных мутаций в гене *PIK3CA* могут привести, например, к трансляции белка *PI3Kα* имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен, делеций и вставок: E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y и G1049R. Одна или более мутаций в гене *PIK3CA* могут привести, например, к трансляции белка *PI3Kα* имеющего одну или более из следующих аминокислот: 542, 545, 1043 и 1047 и 1049. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3Kα* или экспрессии, активности или уровня любого из них представляет собой одну или более аминокислотных замен *PI3Kα* (например, любую аминокислотную замену *PI3Kα*, описанную в настоящем документе). Некоторые варианты реализации этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового средства (например иммунотерапии).

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, анализ используется для определения того, имеется ли у субъекта нарушение регуляции гена *PIK3CA* или белка *PI3Kα*, или экспрессии, активности или уровня любого из них, с использованием образца из субъекта, может включать, например, секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, FISH-анализ, Саузерн-блоттинг, Вестерн-блоттинг, FACS-анализ, Нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественный анализ в реальном времени ОТ-ПЦР). Как хорошо известно в данной области, анализы обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В анализах можно использовать другие методы обнаружения, известные в данной области техники, для выявления нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3Kα* или экспрессии, активности или уровней любого из них (см., например, ссылки, цитированные в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации образец представляет собой биологический образец или образец биопсии (например, образец биопсии, заключенный в парафин) от субъекта. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъект с подозрением на наличие *PI3Kα*-ассоциированного онкологического заболевания, субъект имеющий один или более симптомов *PI3Kα*-ассоциированного онкологического заболевания и/или субъект, у которого повышен риск развития *PI3Kα*-ассоциированного онкологического заболевания).

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3Kα* или экспрессии, активности или уровня любого из них можно выявить с помощью жидкостной биопсии (также называемой жидкостной биопсией или жидкофазной биопсией). См., например, Karachialiou et al., “Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”, *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Методы жидкой биопсии можно использовать для выявления общей опухолевой нагрузки и/или нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3Kα* или экспрессии, активности или уровня любого из них. Жидкостная

биопсия может быть выполнена на биологических образцах, относительно легко полученных от субъекта (например, с помощью простого забора крови) и, как правило, она менее инвазивна, чем традиционные методы используемые для выявления опухолевой нагрузки и/или нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации жидкую биопсию можно использовать для обнаружения наличия нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них на более ранней стадии, чем традиционные методы. В некоторых вариантах реализации биологический образец используемый при жидкой биопсии, может включать кровь, плазму, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость, жидкость кисты, стул, асцит и их комбинации. В некоторых вариантах реализации для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток (СТС) можно использовать жидкую биопсию. В некоторых вариантах реализации для обнаружения внеклеточной ДНК можно использовать жидкую биопсию. В некоторых вариантах реализации внеклеточная ДНК, обнаруженная с помощью жидкой биопсии, представляет собой циркулирующую опухолевую ДНК (цДНК), полученную из опухолевых клеток. Анализ цДНК (например, с использованием чувствительных методов обнаружения, таких как, помимо прочего, секвенирование следующего поколения (NGS), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР или анализ микрочипов) может использоваться для выявления нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них.

Также предложен способ ингибирования активности *PI3K α* в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт осуществляется *in vitro*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт осуществляется *in vivo*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт осуществляется *in vivo*, при этом способ включает введение эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту, имеющему клетку, имеющую aberrантную активность *PI3K α* . В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой клетку онкологического заболевания. В некоторых вариантах реализации клетка онкологического заболевания представляет собой любое онкологическое заболевание, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации клетка онкологического заболевания представляет собой клетку *PI3K α* -ассоциированного онкологического заболевания. Используемый в данном документе термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» белка *PI3K α* с соединением, представленным в настоящем документе, включает введение соединения, представленного в настоящем документе индивидууму или субъекту, такому как человек имеющему белок *PI3K α* и, например, введение соединения, представленного в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий

белок Р13К α .

В настоящем документе также предложен способ ингибирования пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, причем способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

Кроме того, в настоящем документе предложен способ увеличения гибели клеток *in vitro* или *in vivo*, при этом способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе. В настоящем документе также предложен способ увеличения гибели опухолевых клеток у субъекта. Способ включает введение субъекту эффективного соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для увеличения гибели опухолевых клеток.

Фраза «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с белком Р13К α ., (ii) ослабления, улучшения или устранения один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства или (iii) задержание появление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в настоящем документе. Количество соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть идентичность (например, вес) субъекта, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, его может рутинно определить специалист в данной области техники.

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения Формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, можно вводить в форме фармацевтических композиций, как описано в данном документе.

Комбинации

В области медицинской онкологии обычной практикой является использование комбинации различных форм лечения для лечения каждого пациента с онкологическим заболеванием. В медицинской онкологии другим компонентом(ами) такого совместного лечения или терапии в дополнение к композициям, представленным в настоящем документе, могут быть, например, хирургические, лучевые и химиотерапевтические агенты, такие как другие ингибиторы киназ ингибиторы сигнальной трансдукции и/или моноклональные антитела. Например, операция может представлять собой открытую операцию или минимально инвазивную операцию. Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, также могут быть полезны в качестве адъювантов при лечении онкологического заболевания, то есть их можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными методами лечения или терапевтическими агентами,

например, химиотерапевтическим агентом, который работает по тому же или другому механизму действия. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать перед введением дополнительного терапевтического агента или дополнительной терапии. Например, субъекту, нуждающемуся в этом, можно вводить одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в течение определенного периода времени и подвергнуть по меньшей мере частичной резекции опухоли. В некоторых вариантах реализации лечение одной или более дозами соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, уменьшает размер опухоли (например, опухолевую массу) до по меньшей мере подходящей для частичной резекции опухоли. В некоторых вариантах реализации субъекту, нуждающемуся в этом, можно вводить одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в течение определенного периода времени и в рамках одного или более курсов лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации лечение одной или более дозами соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, уменьшает размер опухоли (например, опухолевую массу) перед одним или более курсами лучевой терапии.

В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется онкологическое заболевание (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), которое является рефрактерным или непереносимым к стандартной терапии (например, введению химиотерапевтического агента, такого как мультикиназный ингибитор иммунотерапии или радиации (например, радиоактивный йод)). В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется онкологическое заболевание (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), которое является рефрактерным или непереносимым к предварительной терапии (например, введению химиотерапевтического агента, такого как мультикиназный ингибитор иммунотерапии или радиации (например, радиоактивный йод)). В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется онкологическое заболевание (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), для которого не существует стандартной терапии. В некоторых вариантах реализации субъект является наивным к ингибитору PI3K α . Например, субъект не получал лечения селективным ингибитором PI3K α . В некоторых вариантах реализации субъект не является наивным к ингибитору PI3K α . В некоторых вариантах реализации субъект является наивным к ингибитору киназы. В некоторых вариантах реализации субъект не является наивным к ингибитору киназы. В некоторых вариантах реализации субъект ранее проходил терапию. Например, лечение мультикинасным ингибитором (MKI) или другим ингибитором PI3K, таким как бупарлисиб (BKM120), алпелисиб (BYL719), WX-037, копанлисиб (ALIQOPATM, BAY80-6946), дактолисиб (NVP-BEZ235, BEZ-235), таселисиб (GDC-0032, RG7604), сонолисиб (PX-866), CUDC-907, PQR309, ZSTK474, SF1126, AZD8835, GDC-0077, ASN003, пиктилисиб (GDC-0941), пиларалисиб (XL147, SAR245408), гедатолисиб (PF-05212384, PKI-587), серабелисиб (TAK-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, апитолисиб (GDC-0980), омипалисиб (GSK2126458, GSK458)),

вокталисиб (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, GDC-0084 (RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, вортманнин, LY294002, PI-103, ригосертиб, XL-765, LY2023414, SAR260301, KIN-193 (AZD-6428), GS-9820, AMG319 или GSK2636771.

В некоторых вариантах реализации любых способов, описанных в настоящем документе, соединение Формулы (I) (или его фармацевтически приемлемая соль) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из одного или более дополнительных методов лечения или терапевтических средств (например, химиотерапевтических).

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают: другие терапевтические агенты, нацеленные на PI3K α (т.е. другие ингибиторы PI3K α) ингибиторы EGFR ингибиторы HER2, терапевтические агенты, нацеленные на путь RAS (включая ингибиторы mTOR, как описано в настоящем документе) ингибиторы PARP, другие киназные ингибиторы (например, терапевтические агенты, нацеленные на рецепторную тирозинкиназу (например ингибиторы Trk или мультикиназные ингибиторы)) ингибиторы фарнезилтрансферазы ингибиторы пути сигнальной трансдукции ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы или дегрэйдеры эстрогеновых рецепторов (SERM/SERD) ингибиторы контрольных точек, модуляторы пути апоптоза (например, обатаклакс); цитотоксическую химиотерапию, терапию, направленную на ангиогенез, агенты, направленные на иммунную систему, включая иммунотерапию и лучевую терапию.

В некоторых вариантах реализации ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб (AZD9291, мерелектиниб, TAGRISSOTM), эрлотиниб (TARCEVA®), гефитиниб (IRESSA®), цетуксимаб (ERBITUX®), нецитумумаб (PORTRAZZATM, IMC-11F8), нератиниб (NKI-272, NERLYNX®), лапатиниб (TYKERB®), панитумумаб (ABX-EGF, VECTIBIX®), вандетаниб (CAPRELSA®), роцитиниб (CO-1686), олмутиниб (OLITATM, HM61713, BI-1482694), накотиниб (ASP8273), назартиниб (EGF816, NVS-816), PF-06747775 икотиниб (BPI-2009H), афатиниб (BIBW 2992, GILOTRIF®), дакомитиниб (PF-00299804, PF-804, PF-299, PF-299804), авитиниб (AC0010), AC0010MA EAI045, матузумаб (EMD-7200), нимотузумаб (h-R3, BIOMAb EGFR®), залутумаб, MDX447, депатукизумаб (гуманизированное моноклональное антитело 806, АВТ-806), депатукизумаб мафодотин (АВТ-414), АВТ-806, mAb 806, canertinib (CI-1033), шиконин, производные шиконина (например, деоксишиконин изобутирилшиконин, ацетилшиконин, β,β -диметилакрилшиконин и ацетилалканин), позиотиниб (NOV120101, HM781-36B), AV-412 ибрутиниб, WZ4002, бригаиниб (AP26113, ALUNBRIG®), пелитиниб (ЕКВ-569), тарлоксотиниб (TH-4000, PR610), BPI-15086, Nemaу022, ZN-e4, тезеватиниб (KD019, XL647), YH25448, эпитиниб (HMPL-813), СК-101, MM-151, AZD3759, ZD6474, PF-06459988, варлентиниб (ASLAN001, ARRY-334543), AP32788, HLX07, D-0316, AEE788, HS-10296, авитиниб, GW572016, пиротиниб (SHR1258), SCT200, CPGJ602, Sym004, MAb-425, модотуксимаб (TAB-H49), футуксимаб (992 DS), залутумумаб, KL-140, RO5083945,

IMGN289, JNJ-61186372, LY3164530, Sym013, AMG 595, BDTX-189, аватиниб, дисруптин, CL-387785, аутологичные Т-клетки с EGFR^{Bi} и терапия EGFR CAR-T. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент, нацеленный на EGFR, выбран из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, лапатиниба, нератиниба, AZD-9291, CL-387785, CO-1686 или WZ4002.

Типичные ингибиторы HER2 включают трастузумаб (например, TRAZIMERA™, HERCEPTIN®), пертузумаб (например, PERJETA®), трастузумаб эмтанзин (Т-DM1 или адо-трастузумаб эмтанзин, например, KADCYLA®), лапатиниб, KU004, нератиниб (например, NERLYNX®), дакомитиниб (например, VIZIMPRO®), афатиниб (GILOTRIF®), тукатиниб (например, TUKYSA™), эрлотиниб (например, TARCEVA®), пиротиниб, позиотиниб, CP-724714, CUDC-101, сапитиниб (AZD8931), танеспимицин (17-AAG), IPI-504, PF299, пелитиниб, S-22261-1 и AEE-788.

«Терапевтический агент, нацеленный на путь RAS» используемый в настоящем документе, включает любое соединение, проявляющее активность по инактивации любого белка в пути RAS (например ингибирование киназы, аллостерическое ингибирование димеризации и индукцию деградации). Неограничивающие примеры белка в пути RAS включают любой из белков пути RAS-RAF-MAPK или пути PI3K/AKT, такой как RAS (например, KRAS, HRAS и NRAS), RAF (ARAF, BRAF, CRAF), MEK, ERK, PI3K, AKT и mTOR. В некоторых вариантах реализации модулятор пути RAS может быть селективным в отношении белка пути RAS, например, модулятор пути RAS может быть селективным в отношении RAS (также называемый модулятором RAS). В некоторых вариантах реализации модулятор RAS представляет собой ковалентный ингибитор. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент, нацеленный на путь RAS, представляет собой «модулятор пути KRAS». Модулятор пути KRAS включает любое соединение, проявляющее активность по инактивации любого белка в пути KRAS (например ингибирование киназы, аллостерическое ингибирование, ингибирование димеризации и индукцию деградации). Неограничивающие примеры белка в пути KRAS включают любой из белков пути KRAS-RAF-MAPK или пути PI3K/AKT, такой как KRAS, RAF, BRAF, MEK, ERK, PI3K (т.е. другие ингибиторы PI3K, как описано в данном документе), AKT и mTOR. В некоторых вариантах реализации модулятор пути KRAS может быть селективным в отношении белка пути RAS, например, модулятор пути KRAS может быть селективным в отношении KRAS (также называемого модулятором KRAS). В некоторых вариантах реализации модулятор KRAS представляет собой ковалентный ингибитор.

Неограничивающие примеры терапевтических средств, нацеленных на KRAS (например ингибиторы KRAS), включают BI 1701963, AMG 510, ARS-3248, ARS1620, AZD4785, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 и MRTX-849.

Дополнительные неограничивающие примеры терапевтических средств, нацеленных на RAS, включают ингибиторы BRAF ингибиторы MEK ингибиторы ERK ингибиторы PI3K ингибиторы AKT и ингибиторы mTOR. В некоторых вариантах реализации ингибитор BRAF представляет собой вемурафениб (ZELBORAF®),

дабрафениб (TAFINLAR®) и энкорафениб (BRAFTOVI®), BMS-908662 (XL281), сорафениб, PLX3603, RAF265, RO5185426, GSK2118436, ARQ 736, GDC-0879, PLX-4720, AZ304, PLX-8394, HM95573, RO5126766, LXH254 или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации ингибитор MEK представляет собой траметиниб (MEKINIST®, GSK1120212), кобиметиниб (COTELLIC®), биниметиниб (МЕКТОВИ®, MEK162), селуметиниб (AZD6244), PD0325901, MSC1936369B, SHR7390, TAK-733, RO5126766, CS3006, WX -554, PD98059, СИ040 (PD184352), гипотемидин или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации ингибитор ERK представляет собой FRI-20 (ON-01060), VTX-11e, 25-OH-D3-3-BE (B3CD, бромацетоксикальцидиол), FR-180204, AEZ-131 (AEZS-131), AEZS-136, AZ-13767370, BL-EI-001, LY-3214996, LTT-462, KO-947, КО-947, МК-8353 (SCH900353), SCH772984, уликсертиниб (BVD-523), CC-90003, GDC-0994 (RG-7482), ASN007, FR148083, 5-7-оксоэаенол, 5-йодтуберцидин, GDC0994, ONC201 или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации другой ингибитор PI3K представляет собой другой ингибитор PI3Kα. В некоторых вариантах реализации другой ингибитор PI3K представляет собой пан-PI3K ингибитор. В некоторых вариантах реализации другой ингибитор PI3K выбран из бупарлисиба (BKM120), алпелисиба (BYL719), WX-037, копанлисиба (ALIQOPATM, BAY80-6946), дактолисиба (NVP-BEZ235, BEZ-235), таселисиба (GDC-0032, RG7604), сонолисиба (PX-866), CUDC-907, PQR309, ZSTK474, SF1126, AZD8835, GDC-0077, ASN003, пиктилисиба (GDC-0941), пиларалисиба (XL147, SAR245408), гедатолисиба (PF-05212384, PKI-587), серабелисиба (ТАК-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, апитолисиба (GDC-0980), омипалисиба (GSK2126458, GSK458), воксталисиба (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, GDC-0084 (RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, вортманнина, LY294002, PI-103, ригосертиба, XL-765, LY2023414, SAR260301, KIN-193 (AZD-6428), GS-9820, AMG319, GSK2636771 или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации ингибитор АКТ выбран из милтефозина (IMPADIVO®), вортманнина, NL-71-101, H-89, GSK690693, CCT128930, AZD5363 ипатасертиба (GDC-0068, RG7440), А-674563, А-443654, АТ7867, АТ13148, упросертиба, афуресертиба, DC120, 2-[4-(2-аминопроп-2-ил)фенил]-3-фенилхиноксалина, МК-2206, эдельфозина, милтефозина, перифозина, эруцилфофохолина, эруфозина, SR13668, OSU-A9, PH-316, PHT-427, PIT-1, DM-PIT-1, трицирибина (моногидрат трицирибинфосфата), API-1, N-(4-(5-(3-ацетамидофенил)-2-(2-) аминопиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b] пиридин-3-ил)бензил)-3-фторбензамида, ARQ092, BAY 1125976, 3-оксотиреукалловой кислоты, лактохиномицина, вос-Phe-винилкетона, перифозина (D-21266), TCN, TCN-P, GSK2141795, ONC201 или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации ингибитор mTOR выбран из MLN0128, вистусертиба (AZD-2014), онатасертиба (CC-223), CC-115, эверолимуса (RAD001), темсиролимуса (CCI-779), ридафороллимуса (AP-23573), сиролимуса (рапамицина),

ридафоролимуса (МК-8669) или их комбинации.

Неограничивающие примеры ингибиторов фарнезилтрансферазы включают лонафарниб, типифарниб, BMS-214662, L778123, L744832 и FTI-277.

В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент включает антрациклин, циклофосфамид, таксан, агент на основе платины, митомицин, гемцитабин, эрибулин (HALAVENTM) или их комбинации.

Неограничивающие примеры таксана включают паклитаксел, доцетаксел, абраксан и таксотер.

В некоторых вариантах реализации антрациклин выбран из даунорубицина, доксорубицина, эпирубицина и дауробуцина и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации агент на основе платины выбран из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, недплатина, тетранитрата триплатины, фенантриплатина, пикоплатина, сатраплатина и их комбинаций.

Неограничивающие примеры ингибиторов PARP включают олапариб (LYNPARZA®), талазопариб, рукапариб, нирапариб, велипариб, BGB-290 (памипариб), CEP 9722, E7016 инипариб, IMP4297, NOV1401, 2X-121, АВТ-767, RBN-2397, BMN 673, KU-0059436 (AZD2281), BSI-201, PF-01367338, INO-1001 и JPI-289.

Неограничивающие примеры ингибиторов ароматазы включают аминоклутетимид, тестолактон, анастрозол, летрозол, эксеместан, ворозол, форместан и фадрозол.

Неограничивающие примеры селективных модуляторов или дегрэйдеров (SERM/SERD) эстрогенового рецептора включают тамоксифен, фульверстат, бриланестрант, элацестрант, гиредестрант, амценестрант (SAR439859), AZD9833, ринтодестрант, LSZ102, LY3484356, ZN-c5, D-0502 и SHR9549.

Неограничивающие примеры иммунотерапии включают терапию иммунных контрольных точек, атезолизумаб (TECENTRIQ®), паклитаксел, связанный с альбумином. Неограничивающие примеры терапии иммунных контрольных точек включают ингибиторы, нацеленные на CTLA-4, PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, A2AR, TIM-3, B7-H3, VISTA, IDO и их комбинации. В некоторых вариантах реализации ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (YERVOY®). В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-1 выбран из пембролизумаба (KEYTRUDA®), ниволумаба (OPDIVO®), цемиплимаба (LIBTAYO®) или их комбинаций. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-L1 выбран из атезолизумаба (TECENTRIQ®), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба (IMFINZI®) или их комбинаций. В некоторых вариантах реализации ингибитор LAG-3 представляет собой IMP701 (LAG525). В некоторых вариантах реализации ингибитор A2AR представляет собой CPI-444. В некоторых вариантах реализации ингибитор TIM-3 представляет собой MBG453. В некоторых вариантах реализации ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб. В некоторых вариантах реализации ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588. В некоторых вариантах реализации ингибитор IDO представляет собой индоксимод. См., например, Marin-Acevedo, et al., *J Hematol Oncol*. 11: 39 (2018).

В некоторых вариантах реализации дополнительная терапия или терапевтический агент выбран из фулвестранта, капецитабина, трастузумаба, адо-трастузумаба эмтанзина, пертузумаба, паклитаксела, наб-паклитаксела, энзалутамида, олапариба, пегилированного липосомального доксорубина (PLD), траметиниба, рибоциклиба, палбоциклиба, бупарлисиба, AEB071, эверолимуса, эксместана, цисплатина, летрозолола, AMG479, LSZ102, LEE011, цетуксимаба, AUY922, BGJ398, MEK162, LJM716, LGH447 иматиниба, гемцитабина, LGX818, амценестранта и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации также можно вводить дополнительные терапевтические агенты для лечения потенциальных побочных эффектов конкретных противораковых методов лечения и/или в качестве паллиативной терапии, например, опиоиды и кортикостероиды. В некоторых вариантах реализации дополнительная терапия или терапевтический агент, описанные в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT-2) ингибитора дипептидила пептидазы 4 (DPP-4), метформина и их комбинации.

Неограничивающие примеры агонистов рецептора GLP-1 включают лираглутид (VICTOZA®, NN2211), дулаглутид (LY2189265, TRULICITY®), эксенатид (BYETTA®, BYDUREON®, экзендин-4), таспоглутид, ликсисенатид (LYXUMIA®), альбиглутид (TANZEUM®), семаглутид (OZEMPIC®), ZP2929, NNC0113-0987, BPI-3016 и TT401.

Неограничивающие примеры ингибиторов SGLT-2 включают бексаглифлозин, канаглифлозин (INVOKANA®), дапаглифлозин (FARXIGA®), эмпаглифлозин (JARDIANCE®), эртуглифлозин (STEGLATRO™) ипраглифлозин (SUGLAT®), лузеоглифлозин (LUSEFI®), ремоглифлозин, серфлифлозин, ликофлиглозин, сотаглифлозин (ZYNQUISTA™) и тофоглифлозин.

Неограничивающие примеры ингибиторов DPP-4 включают ситаглиптин (JANUVIA®), вилдаглиптин, саксаглиптин (ONGLYZA®), линаглиптин (TRADJENDA®), гемиглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин (NESINA®), омариглиптин, эвоглиптин и дутоглиптин.

В некоторых вариантах реализации субъекту также дано указание соблюдать конкретную диету и/или режим физических упражнений для контроля уровня сахара в крови.

Соответственно, в настоящем документе также предложен способ лечения онкологического заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения онкологического заболевания, которая содержит (а) соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, (б) дополнительный терапевтический агент и (с) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения онкологического заболевания, при этом количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительных терапевтических агентов вместе эффективны при лечении

онкологического заболевания.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент(ы) включает любой из перечисленных выше методов лечения или терапевтических агентов, которые являются стандартами лечения онкологического заболевания, при котором онкологическое заболевание имеет нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии или активности или уровень любого из них.

Эти дополнительные терапевтические агенты можно вводить с одной или более дозами соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции, как часть одной и той же или отдельных лекарственных форм, одним и тем же или разными путями введения и/или по одной и той же или разной схеме введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой известной специалисту в данной области техники.

В данном документе также предложена (i) фармацевтическая комбинация для лечения онкологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта, которая содержит (a) соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, (b) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, любой из иллюстративных дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе или известных в данной области техники) и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения онкологического заболевания, при этом количества соединения Формула (I) или ее фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент вместе эффективны при лечении онкологического заболевания; (ii) фармацевтическую композицию, содержащую такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для приготовления лекарственного средства для лечения онкологического заболевания; и (iv) коммерческая упаковка или продукт, содержащий такую комбинацию, как комбинированный препарат для одновременного, раздельного или последовательного применения; и к способу лечения онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации онкологическое заболевание представляет собой *PI3K α* -ассоциированное онкологическое заболевание.

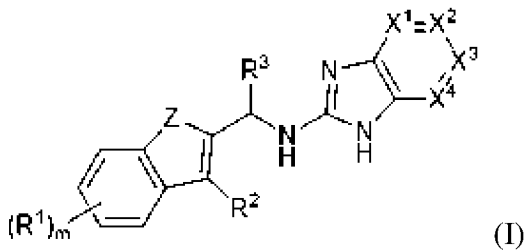
Термин «фармацевтическая комбинация» используемый в данном документе, относится к фармацевтической терапии, возникающей в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) вводятся субъекту одновременно в форме единой композиции или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) составлены в виде отдельных композиций или дозровок,

так что их можно вводят субъекту, нуждающемуся в этом, одновременно, одновременно или последовательно с переменными временными интервалами, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме субъекта. Это также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

Соответственно, в настоящем документе также предложен способ лечения онкологического заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения онкологического заболевания, которая содержит (а) соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и (б) дополнительный терапевтический агент, при этом соединение Формулы (I) и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно, отдельно или последовательно, при этом количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе эффективны в лечении онкологического заболевания. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент вводятся одновременно в виде отдельных доз. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент вводятся в виде отдельных дозировок последовательно в любом порядке, в совместно терапевтически эффективных количествах, например, в ежедневных или периодических дозах. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент вводятся одновременно в виде комбинированной дозировки.

ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ

Вариант реализации 1: Соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой O или NR^x;

R^x представляет собой водород, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил;

каждый R¹ независимо выбран из галогена;

m равен 0, 1, 2 или 3;

R² представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора;

R³ представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый независимо представляет собой N, CH или CR^4 , где не более двух из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 могут представлять собой N;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C1-C6 алкила, необязательно замещенного $-NR^A R^B$, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкила, гидроксила, циано, $-CO_2H$, $-NR^A R^B$, $-C(=O)NR^C R^D$, $-SO_2(NR^E R^F)$, $-SO_2(C1-C6$ алкила), $-S(=O)(=NH)(C1-C6$ алкила), $-C(=O)(C1-C6$ алкила), $-CO_2(C1-C6$ алкила), фенила, 5-6 членного гетероарила и 3-6 членного гетероциклила или 3-6 членного циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^G ;

каждый R^A , R^{A1} , R^B , R^{B1} , R^C , R^{C1} , R^D , R^{D1} , R^E и R^F независимо представляет собой водород, C1-C6 алкил, необязательно замещенный R^G , C1-C6 галогеналкил, $-C(=O)(C1-C6$ алкил) или $-SO_2(C1-C6$ алкил); или

R^C и R^D , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл; и

каждый R^G независимо выбран из группы, состоящей из: фтора, гидроксила, циано, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, $-NR^{A1} R^{B1}$, $-C(=O)NR^{C1} R^{D1}$ и $-CO_2H$.

Вариант реализации 2: соединение по варианту реализации 1, где m равен 1.

Вариант реализации 3: соединение по варианту реализации 1, где m равен 2.

Вариант реализации 4: соединение по варианту реализации 1 или 2, где



Вариант реализации 5: соединение по варианту реализации 1 или 2, где



Вариант реализации 6: соединение по варианту реализации 1 или 3, где



Вариант реализации 7: соединение по любому из вариантов реализации 1-6, где каждый R^1 независимо выбран из фтора и хлора.

Вариант реализации 8: соединение по любому из вариантов реализации 1-7, где каждый R^1 представляет собой фтор.

Вариант реализации 9: соединение по варианту реализации 1, где m равен 0.

Вариант реализации 10: соединение по любому из вариантов реализации 1-9, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , а другие три X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N или CH.

Вариант реализации 11: Соединение по любому из вариантов реализации 1-9, где два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны из CR^4 , а два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N или CH.

Вариант реализации 12: соединение по любому из вариантов реализации 1-9, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , а другие три X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH.

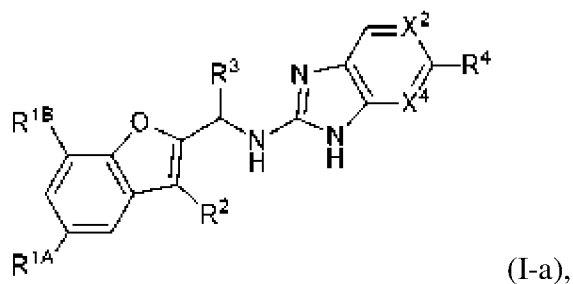
Вариант реализации 13: Соединение по любому из вариантов реализации 1-9, где два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны из CR^4 , а два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH.

Вариант реализации 14: соединение по любому из вариантов реализации 1-9, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , а другие три X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N.

Вариант реализации 15: соединение по любому из вариантов реализации 1-9, где два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны из CR^4 , а два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N.

Вариант реализации 16: соединение по любому из вариантов реализации 1-9, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 вместе с атомами углерода, присоединенными к X^1 и X^4 , образуют фенильное, пиридиальное, пиримидиальное, пиридазиальное или пиразиниальное кольцо.

Вариант реализации 17: соединение по варианту реализации 1, имеющее структуру формулы (I-a):



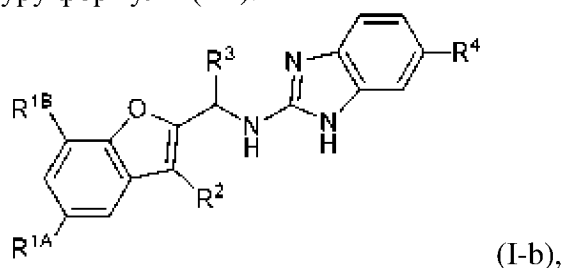
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует;

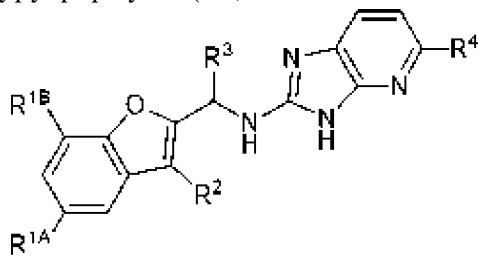
X^2 и X^4 каждый независимо представляет собой N или CH;

Вариант реализации 18: соединение по варианту реализации 17, имеющее структуру формулы (I-b):



или его фармацевтически приемлемая соль

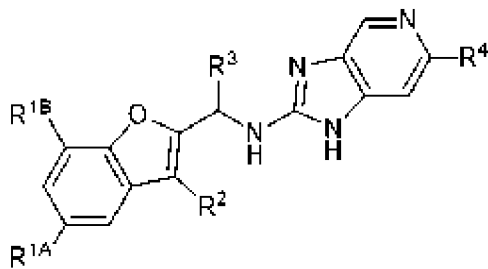
Вариант реализации 19: соединение по варианту реализации 17, имеющее структуру формулы (I-c):



(I-c),

или его фармацевтически приемлемая соль.

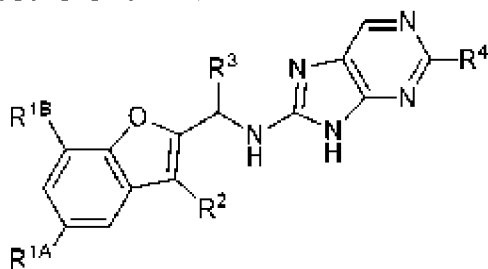
Вариант реализации 20: соединение по варианту реализации 17, имеющее структуру формулы (I-d):



(I-d),

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант реализации 21: соединение по варианту реализации 17, имеющее структуру формулы (I-e):



(I-e),

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант реализации 22: соединение по любому из вариантов реализации 17-21, где каждый R^{1A} и R^{1B} независимо представляет собой галоген.

Вариант реализации 23: соединение по любому из вариантов реализации 17-21, где каждый R^{1A} и R^{1B} представляет собой фтор.

Вариант реализации 24: соединение по любому из вариантов реализации 17-21, где R^{1A} представляет собой фтор и R^{1B} отсутствует.

Вариант реализации 25: соединение по любому из вариантов реализации 17-21, где R^{1A} представляет собой фтор и R^{1B} представляет собой хлор.

Вариант реализации 26: соединение по любому из вариантов реализации 1-25, где R^2 представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 27: соединение по любому из вариантов реализации 1-26, где R^2 представляет собой метил.

Вариант реализации 28: соединение по любому из вариантов реализации 1-25, при

этом R^2 представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 29: соединение по любому из вариантов реализации 1-25 и 28, где R^2 представляет собой трифторметил.

Вариант реализации 30: соединение по любому из вариантов реализации 1-25, где R^2 представляет собой галоген.

Вариант реализации 31: соединение по любому из вариантов реализации 1-25 и 30, где R^2 представляет собой хлор.

Вариант реализации 32: соединение по любому из вариантов реализации 1-25, где R^2 представляет собой C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора.

Вариант реализации 33: соединение по любому из вариантов реализации 1-25 и 32, где R^2 представляет собой C3-C6 циклоалкил, замещенный 1 или 2 атомами фтора.

Вариант реализации 34: соединение по любому из вариантов реализации 1-25 и 32, где R^2 представляет собой незамещенный C3-C6 циклоалкил.

Вариант реализации 35: соединение по варианту реализации 34, где R^2 представляет собой циклопропил.

Вариант реализации 36: соединение по любому из вариантов реализации 1-35, где R^3 представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 37: соединение по любому из вариантов реализации 1-36, где R^3 представляет собой C1-C3 алкил.

Вариант реализации 38: соединение по любому из вариантов реализации 1-37, где R^3 представляет собой метил, этил или изопропил.

Вариант реализации 39: соединение по любому из вариантов реализации 1-38, где R^3 представляет собой метил.

Вариант реализации 40: соединение по любому из вариантов реализации 1-38, где R^3 представляет собой этил.

Вариант реализации 41: соединение по любому из вариантов реализации 1-38, где R^3 представляет собой изопропил.

Вариант реализации 42: соединение по любому из вариантов реализации 1-35, при этом R^3 представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 43: соединение по любому из вариантов реализации 1-35 и 42, где R^3 представляет собой трифторметил.

Вариант реализации 44: соединение по любому из вариантов реализации 1-35, где R^3 представляет собой C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора.

Вариант реализации 45: соединение по любому из вариантов реализации 1-35 и 44, где R^3 представляет собой C3-C6 циклоалкил, замещенный 1 или 2 атомами фтора.

Вариант реализации 46: соединение по любому из вариантов реализации 1-35 и 44, где R^3 представляет собой незамещенный C3-C6 циклоалкил.

Вариант реализации 47: соединение по любому из вариантов реализации 1-35 и 44-

46, где R^3 представляет собой циклопропил.

Вариант реализации 48: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой галоген.

Вариант реализации 49: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 50: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 49, где R^4 представляет собой метил.

Вариант реализации 51: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой C1-C6 алкокси.

Вариант реализации 52: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 51, где R^4 представляет собой метокси.

Вариант реализации 53: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой C1-C6 галоалкил.

Вариант реализации 54: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 53, где R^4 представляет собой трифторметил.

Вариант реализации 55: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой гидроксил.

Вариант реализации 56: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой циано или $-CO_2H$.

Вариант реализации 57: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой $-NR^A R^B$.

Вариант реализации 58: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 57, где каждый R^A и R^B представляют собой водород.

Вариант реализации 59: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 57, где один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный R^G .

Вариант реализации 60: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 57, где один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C3 алкил, замещенный R^G .

Вариант реализации 61: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 60, где один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C3 алкил, замещенный R^G , выбранный из группы, состоящей из фтора, гидроксила, циано, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$ и $-CO_2H$.

Вариант реализации 62: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 57, где один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой метил.

Вариант реализации 63: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 57, где каждый R^A и R^B представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 64: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 57 и 63, где каждый R^A и R^B представляют собой метил.

Вариант реализации 65: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 57, где один из R^A и R^B представляет собой водород и другой R^A и R^B представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 66: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 57, где каждый R^A и R^B представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 67: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 57, где один из R^A и R^B представляет собой C1-C6 алкил и другой из одного R^A и R^B представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 68: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где один R^4 представляет собой $-C(=O)NR^C R^D$.

Вариант реализации 69: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 68, где каждый R^C и R^D представляют собой водород.

Вариант реализации 70: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 68, где один из R^C и R^D представляет собой водород и другой R^C и R^D представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 71: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 68, где один из R^C и R^D представляет собой водород и другой R^C и R^D представляет собой метил.

Вариант реализации 72: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 68, где каждый R^C и R^D представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 73: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 68, где каждый R^C и R^D представляют собой метил.

Вариант реализации 74: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 68, где один из R^C и R^D представляет собой водород и другой R^C и R^D представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 75: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 68, где каждый R^C и R^D представляют собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 76: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 68, где один из R^C и R^D представляет собой C1-C6 алкил и другой R^C и R^D представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 77: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где один R^4 представляет собой $-SO_2(NR^E R^F)$.

Вариант реализации 78: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 77, где каждый R^E и R^F представляет собой водород.

Вариант реализации 79: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 77, где один из R^E и R^F представляет собой водород и другой R^E и R^F представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 80: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 77 и 79, где один из R^E и R^F представляет собой водород и другой R^E и R^F представляет собой метил.

Вариант реализации 81: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 77, где каждый R^E и R^F представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 82: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 77, где каждый R^E и R^F представляет собой метил.

Вариант реализации 83: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 77, где один из R^E и R^F представляет собой водород и другой R^E и R^F представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 84: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 77, где каждый R^E и R^F представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 85: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 77, где один из R^E и R^F представляет собой C1-C6 алкил и другой R^E и R^F представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 86: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой $-SO_2(C1-C6 \text{ алкил})$.

Вариант реализации 87: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 86, где R^4 представляет собой $-SO_2Me$.

Вариант реализации 88: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 86, где R^4 представляет собой $-SO_2Et$.

Вариант реализации 89: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой $-S(=O)(=NH)(C1-C6 \text{ алкил})$.

Вариант реализации 90: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 89, где R^4 представляет собой $-S(=O)(=NH)Me$.

Вариант реализации 91: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой $-C(=O)(C1-C6 \text{ алкил})$.

Вариант реализации 92: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 91, где R^4 представляет собой $-C(=O)Me$.

Вариант реализации 93: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой $-CO_2(C1-C6 \text{ алкил})$.

Вариант реализации 94: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 93, где R^4 представляет собой $-CO_2Me$.

Вариант реализации 95: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^G .

Вариант реализации 96: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^G .

Вариант реализации 97: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где R^4 представляет собой 3-6 членный гетероцикл, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G .

Вариант реализации 98: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97,

где R^4 представляет собой 3-6 членный гетероцикл, замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G .

Вариант реализации 99: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-98, где один R^4 представляет собой 3-6 членный гетероцикл, замещенный 1 R^G .

Вариант реализации 100: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-98, где один R^4 представляет собой 3-6 членный гетероцикл, замещенный 2 независимо выбранными R^G .

Вариант реализации 101: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, где один R^4 представляет собой 3-6 членный циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G .

Вариант реализации 102: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой фтор.

Вариант реализации 103: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой гидроксил.

Вариант реализации 104: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой циано.

Вариант реализации 105: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 106: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой метил.

Вариант реализации 107: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой C1-C6 алкокси.

Вариант реализации 108: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой метокси.

Вариант реализации 109: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой $-CO_2H$.

Вариант реализации 110: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой $-NR^{A1}R^{B1}$.

Вариант реализации 111: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 110, где каждый R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород.

Вариант реализации 112: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 110, где один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 113: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 110, где один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой метил.

Вариант реализации 114: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 110, где каждый R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 115: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 110, где каждый R^{A1} и R^{B1} представляет собой метил.

Вариант реализации 116: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 110, где один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой водород и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 117: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 110, где каждый R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 118: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 110, где один из R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 алкил и другой R^{A1} и R^{B1} представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 119: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97-101, где один R^G представляет собой $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$.

Вариант реализации 120: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 119, где каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород.

Вариант реализации 121: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 119, где один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 122: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 119, где один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой метил.

Вариант реализации 123: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 119, где каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 алкил.

Вариант реализации 124: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 119, где каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой метил.

Вариант реализации 125: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 119, где один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой водород и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 126: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 119, где каждый R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 127: соединение по любому из вариантов реализации 1-47, 97-101 и 119, где один из R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 алкил и другой R^{C1} и R^{D1} представляет собой C1-C6 галогеналкил.

Вариант реализации 128: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 97, где R^4 представляет собой незамещенный 3-6 членный гетероцикл.

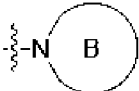
Вариант реализации 129: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 98, где R^4 представляет собой 4-6 членный гетероцикл необязательно замещенный 1 или 2 необязательно выбранными R^G .

Вариант реализации 130: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 129, где R^4 представляет собой азетидинилпирролидинил, пиперидинил, морфолинил или тетрагидропиранил.

Вариант реализации 131: соединение по любому из вариантов реализации 1-47 и 129-130, где R^4 представляет собой 1-азетидинил, 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-

морфолинил или 4-тетрагидропиранил.

Вариант реализации 132: соединение по варианту реализации 129, где R^4

представляет собой  ; где Кольцо В представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 R^G , независимо выбранными из фтора, гидроксила, циано, $-\text{CONH}_2$ или $-\text{CO}_2\text{H}$.

Вариант реализации 133: соединение по варианту реализации 132, где Кольцо В представляет собой азетидинил.

Вариант реализации 134: соединение по варианту реализации 132, где Кольцо В представляет собой пирролидинил.

Вариант реализации 135: соединение по варианту реализации 132, где Кольцо В представляет собой пиперидинил.

Вариант реализации 136: соединение по варианту реализации 132, где кольцо В является незамещенным.

Вариант реализации 137: соединение по варианту реализации 132, где Кольцо В замещено 1 R^G .

Вариант реализации 138: соединение по варианту реализации 137, где R^G представляет собой фтор.

Вариант реализации 139: соединение по варианту реализации 137, где R^G представляет собой гидроксил.

Вариант реализации 140: соединение по варианту реализации 137, где R^G представляет собой циано.

Вариант реализации 141: соединение по варианту реализации 137, где R^G представляет собой $-\text{CONH}_2$.

Вариант реализации 142: соединение по варианту реализации 137, где R^G представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Вариант реализации 143: соединение по варианту реализации 132, где кольцо В замещено 2 независимо выбранными R^G .

Вариант реализации 144: соединение по варианту реализации 143, где один R^G представляет собой фтор.

Вариант реализации 145: соединение по варианту реализации 143, где один R^G представляет собой гидроксил.

Вариант реализации 146: соединение по варианту реализации 143, где один R^G представляет собой циано.

Вариант реализации 147: соединение по варианту реализации 143, где один R^G представляет собой $-\text{CONH}_2$.

Вариант реализации 148: соединение по варианту реализации 143, где один R^G представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Вариант реализации 149: соединение по любому из вариантов реализации 132-148,

где каждый R^G связан с положением кольца В, дистальным к азоту.

Вариант реализации 150: соединение по любому из вариантов реализации 1-149, где Z представляет собой O.

Вариант реализации 151: соединение по любому из вариантов реализации 1-149, где Z представляет собой NR^x .

Вариант реализации 152: соединение по варианту реализации 1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из соединения в Таблице А, Таблице В или Таблице С, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

Вариант реализации 153: Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации 1-152 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант реализации 154: способ лечения онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1-152 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту реализации 153.

Вариант реализации 155: способ лечения онкологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий (а) определение того, что онкологическое заболевание связано с нарушением регуляции гена *PIK3CA*, белка $PI3K\alpha$ или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1-152, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту реализации 153.

Вариант реализации 156: Способ лечения $PI3K\alpha$ -ассоциированного онкологического заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано $PI3K\alpha$ -ассоциированное онкологическое заболевание, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1-152 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту реализации 153.

Вариант реализации 157: Способ лечения $PI3K\alpha$ -ассоциированного онкологического заболевания у субъекта, включающий:

(а) определение того, что онкологическое заболевание у субъекта является $PI3K\alpha$ -ассоциированным онкологическим заболеванием; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1-152 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту реализации 153.

Вариант реализации 158: Способ лечения субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1-152 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической

композиции по варианту реализации 153 субъекту, имеющему клиническую запись, которая указывает на то, что у субъекта наблюдается нарушение регуляции гена *PIK3CA*, экспрессии белка или белка *PI3K α* , активности или уровня любого из них.

Вариант реализации 159: Способ по любому из вариантов реализации 155 и 157, при этом стадия определения того, что онкологическое заболевание у субъекта является *PI3K α* -ассоциированным онкологическим заболеванием, включает проведение анализа для выявления нарушения регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии или активность или уровня любого из них в образце от субъекта.

Вариант реализации 160: Способ по варианту реализации 159, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

Вариант реализации 161: Способ по варианту реализации 160, при этом образец представляет собой образец биопсии.

Вариант реализации 162: Способ по любому из вариантов реализации 159-161, при этом анализ выбран из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, иммуноферментного анализа и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Вариант реализации 163: Способ по варианту реализации 162, при этом FISH представляет собой анализ FISH разделения на части.

Вариант реализации 164: Способ по варианту реализации 162, при этом секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование следующего поколения.

Вариант реализации 165: Способ по любому из вариантов реализации 155, 158 и 159, при этом нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка *PI3K α* или экспрессии, активности или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене *PIK3CA*.

Вариант реализации 166: Способ по варианту реализации 165, при этом одна или более точечных мутаций в гене *PIK3CA* приводит к трансляции белка *PI3K α* , имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений, примеры которых представлены в Таблице 1.

Вариант реализации 167: Способ по варианту реализации 166, при этом одна или более точечных мутаций в гене *PIK3CA* выбраны из мутаций, представленных в Таблице 2.

Вариант реализации 168: Способ по варианту реализации 166, при этом одна или более точечных мутаций в гене *PIK3CA* включают замену в аминокислотном положении 1047 белка *PI3K α* человека.

Вариант реализации 169: Способ по варианту реализации 168, при этом замена представляет собой H1047R.

Вариант реализации 170: Способ по любому из вариантов реализации 156, 157 и 159-169, при этом *PI3K α* -ассоциированное онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из онкологического заболевания молочной железы, онкологического заболевания легких, онкологического заболевания эндометрия, плоскоклеточного

онкологического заболевания пищевода, онкологического заболевания яичников, колоректального онкологического заболевания, аденокарциномы пищевода, онкологического заболевания мочевого пузыря, онкологического заболевания головы и шеи, онкологического заболевания щитовидной железы, глиомы и онкологического заболевания шейки матки.

Вариант реализации 171: Способ по любому из вариантов реализации 156, 157 и 159-170, при этом P13K α -ассоциированное онкологическое заболевание представляет собой онкологическое заболевание молочной железы, колоректальное онкологическое заболевание, онкологическое заболевание легких или онкологическое заболевание эндометрия.

Вариант реализации 172: Способ по любому из вариантов реализации 154-171, дополнительно включающий введение субъекту дополнительной терапии или терапевтического агента.

Вариант реализации 173: Способ по варианту реализации 172, при этом дополнительная терапия или терапевтический агент выбран из лучевой терапии, цитотоксических химиотерапевтических средств, киназной терапии, модуляторов апоптоза, ингибиторов сигнальной трансдукции, иммунотаргетной терапии и терапии, направленной на ангиогенез.

Вариант реализации 174: Способ по варианту реализации 173, при этом дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более терапевтических средств, нацеленных на киназу.

Вариант реализации 175: Способ по варианту реализации 174, при этом дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

Вариант реализации 176: Способ по варианту реализации 174, при этом дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор mTOR.

Вариант реализации 177: Способ по варианту реализации 173, при этом дополнительный терапевтический агент выбран из фулвестранта, капецитабина, трастузумаба, адо-трастузумаба, эмтанзина, пертузумаба, паклитаксела, наб-паклитаксела, энзалутамида, олапариба, пегилированного липосомального доксорубина (PLD), траметиниба, рибоциклиба, палбоциклиба, бупарлисиба, AEB071, эверолимуса, эксеместана, цисплатина, летрозол, AMG 479, LSZ102, LEE011, цетуксимаба, AUY922, BGJ398, MEK162, LJM716, LGH447, иматиниба, гемцитабина, LGX818, амценестранта и их комбинации.

Вариант реализации 178: Способ по варианту реализации 173, при этом дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT-2), ингибитора дипептидила пептидазы 4 (DPP-4), метформина и их комбинации.

Вариант реализации 179: Способ по любому из вариантов реализации 172-178, при этом соединение по любому из вариантов реализации 1-152 или его фармацевтически

приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по варианту реализации 153, и дополнительный терапевтический агент вводятся одновременно как отдельные варианты реализации дозировки.

Вариант реализации 180: Способ по любому из вариантов реализации 172-178, при этом соединение по любому из вариантов реализации 1-152 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по варианту реализации 153, и дополнительный терапевтический агент вводятся в виде отдельных дозировок последовательно в любом порядке.

Вариант реализации 181: Способ модуляции PI3K α в клетке млекопитающего, при этом способ включает приведение клетки млекопитающего в контакт с эффективным количеством соединения по любому из вариантов реализации 1-152 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 182: Способ по варианту реализации 181, при этом приведение в контакт происходит *in vivo*.

Вариант реализации 183: Способ по варианту реализации 181, при этом приведение в контакт происходит *in vivo*.

Вариант реализации 184: Способ по любому из вариантов реализации 181-183, при этом клетка млекопитающего представляет собой клетку онкологического заболевания млекопитающего.

Вариант реализации 185: Способ по варианту реализации 184, при этом клетка онкологического заболевания млекопитающего представляет собой PI3K α -ассоциированную клетку онкологического заболевания млекопитающего.

Вариант реализации 186: Способ по любому из вариантов реализации 181-185, при этом в клетке наблюдается нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них.

Вариант реализации 187: Способ по варианту реализации 186, при этом нарушение регуляции гена *PIK3CA*, белка PI3K α или экспрессии, активности или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене *PIK3CA*.

Вариант реализации 188: Способ по варианту реализации 187, при этом одна или более точечных мутаций в гене *PIK3CA* приводит к трансляции белка PI3K α , имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений, примеры которых представлены в Таблице 1.

Вариант реализации 189: Способ по варианту реализации 188, при этом одна или более точечных мутаций в гене *PIK3CA* выбраны из мутаций, представленных в Таблице 2.

Вариант реализации 190: Способ по варианту реализации 189, при этом одна или более точечных мутаций в гене *PIK3CA* включают замену в аминокислотном положении 1047 белка PI3K α человека.

Вариант реализации 191: Способ по варианту реализации 190, при этом замена представляет собой H1047R.

ПРИМЕРЫ

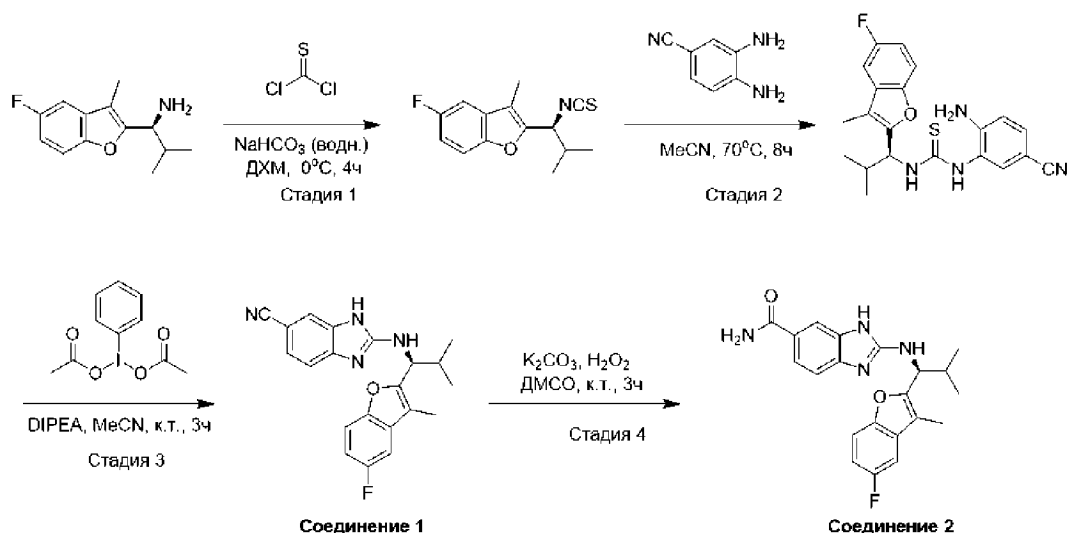
Получение соединения

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены различными способами используя коммерчески доступные исходные материалы, соединения известные в литературе или из легко получаемых промежуточных продуктов используя стандартные синтетические методы и процедуры известные специалистам в данной области техники или представленные в качестве примеров в данном документе. Синтез соединений, раскрытых в данном документе, может быть достигнут, в целом, следуя схемам, представленным в данном документе, с модификацией конкретных желаемых заместителей.

Стандартные синтетические методы и процедуры получения органических молекул и преобразований и манипуляций с функциональными группами можно получить из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в этой области техники. Хотя это не ограничивается одним или более источниками, классические тексты, такие как R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, являются полезными и признанными справочниками по органическому синтезу известными специалистам в данной области техники. Следующие описания методов синтеза предназначены для иллюстрации и не для ограничения, общих процедур получения соединений настоящего изобретения.

Синтетические способы, раскрытые в данном документе, допускают использование широкого спектра функциональных групп; следовательно, можно использовать различные замещенные исходные материалы. Способы обычно обеспечивают желаемое конечное соединение в конце или ближе к концу всего способа, хотя в некоторых случаях может быть желательно дополнительно превратить соединение в его фармацевтически приемлемую соль.

Пример 1: Синтез соединений 1 и 2



Стадия 1

К смеси (S)-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропан-1-амин (1,0 г, 4,52 ммоль) и NaHCO_3 (нас., водн., 4 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли тиофосген (1,04 г, 9,05 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 часов. После завершения полученную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-5-фтор-2-(1-изотиоцианат-2-метилпропил)-3-метилбензофурана (1,1 г, 93%) в виде желтого масла, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,62 (дд, $J=9,0$, 4,1 Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,7$, 2,6 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 5,24 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,10 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,86 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 2

Смесь (S)-5-фтор-2-(1-изотиоцианат-2-метилпропил)-3-метилбензофурана (200 мг, 0,76 ммоль) и 3,4-диаминобензонитрила (112 мг, 0,84 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH от 1 до 5%) с получением (S)-1-(2-амино-5-цианофенил)-3-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)тиомочевины (260 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭС): масса расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OS}$, 396,14, m/z найдено 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3

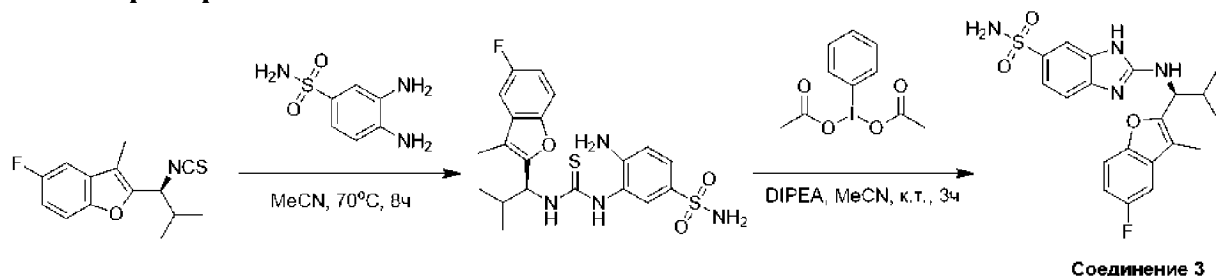
Раствор (S)-1-(2-амино-5-цианофенил)-3-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)тиомочевины (260 мг, 0,66 ммоль), фенил- λ^3 -йодандиилдиацетат (318,8 мг, 0,99 ммоль) и DIPEA (425,7 мг, 3,3 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и

фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН от 1 до 5%) с получением (S)-2-((1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрила (**1**, 144 мг, 58,9%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ЭС): масса расщ. для $C_{21}H_{19}FN_4O$, 362,15, m/z найдено 363,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (д, J=37,8 Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,59-7,42 (м, 2H), 7,39-7,19 (м, 3H), 7,08 (м, 1H), 4,94 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия 4

К раствору (S)-2-((1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрила (50 мг, 0,14 ммоль), K_2CO_3 (38,6 мг, 0,28 ммоль) и H_2O_2 (0,2 мл, 30% (водн.)) в ДМСО (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл x 3) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН от 1 до 8%) с получением (S)-2-((1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (**2**, 30 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭС): масса расщ. для $C_{21}H_{21}FN_4O_2$, 380,16, m/z найдено 381,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (с, 1H), 7,68 (д, J=13,1 Гц, 2H), 7,51-7,33 (м, 4H), 7,14-6,97 (м, 3H), 4,93 (кв, J=8,7 Гц, 1H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,08 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 2: Синтез соединения 3



Стадия 1

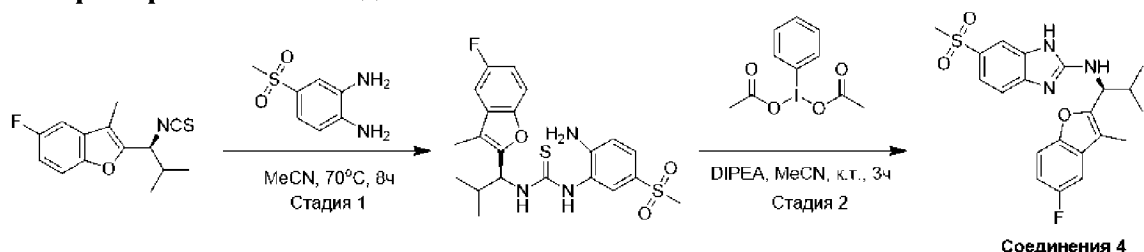
К смеси (S)-5-фтор-2-(1-изотиоцианат-2-метилпропил)-3-метилбензофурана (200 мг, 0,76 ммоль) и 3,4-диаминобензолсульфонамида (157 мг, 0,84 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 8 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН от 1 до 5%) с получением (S)-4-амино-3-(3-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)тиоуреидо)бензолсульфонамида (270 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭС): масса расщ. для $C_{20}H_{23}FN_4O_3S_2$, 450,12, m/z найдено 451,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2

Раствор (S)-4-амино-3-(3-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)тиоуреидо)бензолсульфонамида (170 мг, 0,38 ммоль), фенил- λ^3 -йодандиилдиацетата (183,5 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (245 мг, 1,9 ммоль) в MeCN (3 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН от 1 до 5%) с получением (S)-2-((1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-6-сульфаниламида (**3**, 50 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭС): масса расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$, 416,13, m/z найдено 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,77 (д, $J=21,0$ Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,22-7,19 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 4,93 (кв, $J=9,1$ Гц, 1H), 2,34-2,30 (м, 1H), 2,28 (д, $J=4,9$ Гц, 3H), 1,10-1,07 (м, 3H), 0,84 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 3: Синтез соединения 4



Стадия 1

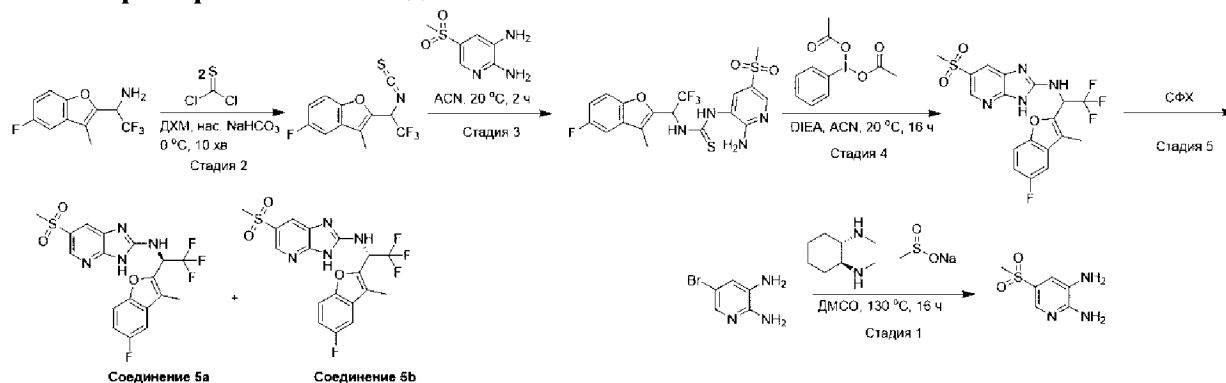
К смеси (S)-5-фтор-2-(1-изотиоцианат-2-метилпропил)-3-метилбензофурана (220 мг, 0,84 ммоль) и 4-(метилсульфонил)бензол-1,2-диамина (171,9 мг, 0,92 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 8 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН от 1 до 5%) с получением (S)-1-(2-амино-5-(метилсульфонил)фенил)-3-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)тиомочевина (240 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭС): масса расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 449,12, m/z найдено 450,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2

Раствор (S)-1-(2-амино-5-(метилсульфонил)фенил)-3-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)тиомочевина (120 мг, 0,27 ммоль), фенил- λ^3 -йодандиилдиацетата (128,8 мг, 0,4 ммоль) и DIPEA (172,9 мг, 1,34 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН от 1 до 5%) с получением (S)-N-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)-2-метилпропил)-6-(метилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (**4**, 60 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭС): масса расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$, 415,14, m/z найдено 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95-10,81 (м, 1H), 7,85-7,58 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,46-7,23

(м, 3H), 7,08 (м, 1H), 5,01-4,88 (м, 1H), 3,09 (д, J=5,4 Гц, 3H), 2,36-2,31 (м, 1H), 2,28 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,13-1,03 (м, 3H), 0,85 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 3: Синтез соединений 5a и 5b



Стадия 1

К раствору 5-бромпиридин-2,3-диамина (1,6 г, 8,38 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли (1S,2S)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (596 мг, 4,19 ммоль), метансульфинат натрия (1,71 г, 16,7 ммоль), бензольный комплекс трифторметансульфоната меди(I) (2 г), реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 13 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА) с получением 5-(метилсульфонил)пиридин-2,3-диамина (200 мг, 13%). МС (ЭС): масса расч. для $C_6H_9N_3O_2S$, 187,04, m/z найдено 188,0 [M+H]⁺.

Стадия 2

К раствору 2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этан-1-амина (260 мг, 1,05 ммоль) в ДХМ и насыщ. $NaHCO_3$ добавляли тиофосген (240 мг, 2,1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, ДХМ собирали и сушили, получая неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ) с получением 5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифтор-1-изотиоцианатэтил)бензофурана (200 мг, 69%) в виде масла.

Стадия 3

К раствору 5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифтор-1-изотиоцианатэтил)бензофурана (200 мг, 0,69 ммоль) в АСН (5 мл) добавляли 5-(метилсульфонил)пиридин-2,3-диамин (200 мг, 1,06 ммоль) смесь перемешивали в течение 3 часов при 20 °С. Растворитель удаляли, получая неочищенный продукт, который очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1:1) с получением 1-(2-амино-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-3-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)тиомочевины (100 мг, 30%). МС (ЭС): масса расч. для $C_{18}H_{16}F_4N_4O_3S_2$, 476,06, m/z найдено 477,0 [M+H]⁺.

Стадия 4

К раствору 1-(2-амино-5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-3-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)тиомочевины (100 мг, 0,20 ммоль) в АСН (5 мл) добавляли DIEA (200 мг, 1,55 ммоль) и фенил-13-йодандиилдиацетат (674 мг, 2,1 ммоль),

реакционну смесь перемешивали в течение 16 часов при 20 °С. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали преп-ВЭЖХ с получением 6-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин (25 мг, 26%). МС (ЭС): масса расщ. для $C_{18}H_{14}F_4N_4O_3S$, 442,07, m/z найдено 443,1 [M+H]⁺.

Условия ВЭЖХ:

Колонка: WELCH Xtimate C18 21,2*250 мм 10 мкм

Условия: А вода (0,1% МК) В (ацетонитрил)

45-75% В через 9 минут, удерживать на уровне 100% В в течение 1 минуты, вернуться к 45% В через 1,5 минуты, остановиться на 15 минуте.

Скорость потока: 25 мл/мин

Обнаружение: 214

Стадия 5

25 мг 6-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин подавали СФК с получением (R)-6-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин (**5a**, 7,1 мг) и (S)-6-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин (**5b**, 6,5 мг).

Условия разделения:

Аппарат: SFC 150

Колонка: Daicel CHIRALCEL IF, 250 мм x 30 мм внутренний диаметр, 10 мкм

Подвижная фаза: CO₂/MeOH [0,2% NH₃(7M Раствор в MeOH)] = 75/25

Скорость потока: 80 г/мин

Длина волны: УФ 214 нм

Температура: 35 °С

Соединение 5a

МС (ЭС): масса расщ. для $C_{18}H_{14}F_4N_4O_3S$, 442,07, m/z найдено 443,1 [M+H]⁺.

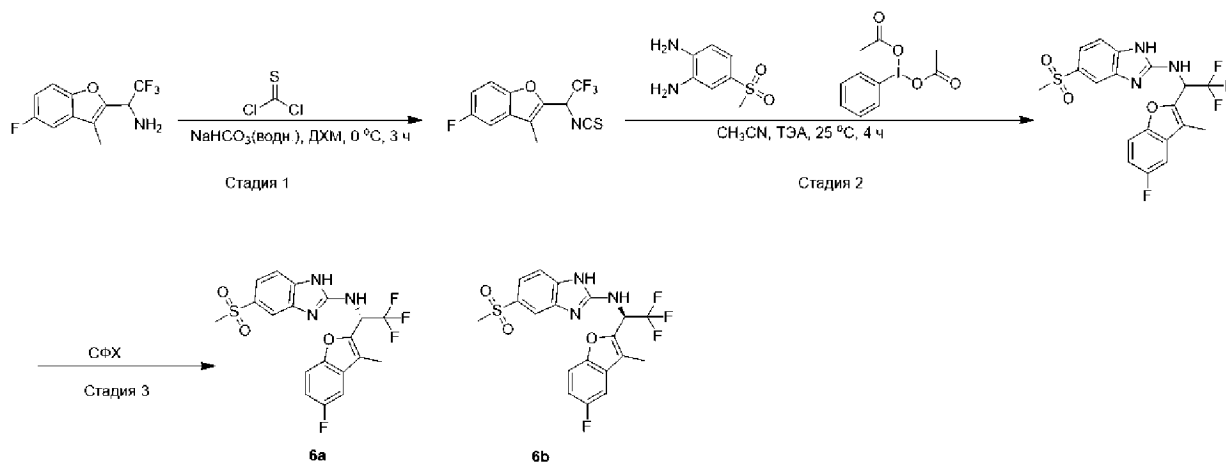
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,50 (дд, *J*=8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J*=8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, *J*=8,0, 4,0 Гц, 1H), 6,35-6,29 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

Соединение 5b

МС (ЭС): масса расщ. для $C_{18}H_{14}F_4N_4O_3S$, 442,07, m/z найдено 443,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,50 (дд, *J*=8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,22 (дд, *J*=8,0, 4,0 Гц, 1H), 6,99 (тд, *J*=8,0, 4,0 Гц, 1H), 6,23-6,17(м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

Пример 4: Синтез соединений 6a и 6b



Стадия 1

К раствору 2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-ил)этанамин (250 мг, 1,01 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NaHCO_3 (водн.) и хлорметанкарботиоилхлорид (232 мг, 2,02 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов, затем экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА от 0~10%) с получением 5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифтор-1-изотиоцианатэтил)бензофурана (240 мг, 82%) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭС): масса расч. для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_4\text{NOS}$, 289,0.

Стадия 2

К раствору 5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифтор-1-изотиоцианатэтил)бензофурана (240 мг, 0,83 ммоль) в АСН (10 мл) добавляли 4-метансульфонилбензол-1,2-диамин (154 мг, 0,83 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов; затем добавляли ТЭА (419 мг, 4,15 ммоль) и ((Диацетокси)од)бензол (1,1 г, 3,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА от 5/1 до 2/1), получая 5-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (260 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭС): масса расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 441,1, m/z найдено 442,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3

260 мг рацемата отделяли с помощью СФХ, получая (**6a**, 81,9 мг) в виде белого твердого вещества и (**6b**, 87,0 мг) в виде белого твердого вещества.

Условия хирального разделения:

Аппарат: SFC 80

Колонка: Daicel CHIRALCEL наружный диаметр, 250 мм × 30 мм, внутренний диаметр, 10 мкм

Подвижная фаза: CO_2/MeOH [0,2% NH_3 (7M Раствор в MeOH)]= 80/20

Скорость потока: 70 г/мин

Длина волны: УФ 214 нм

Температура: 35 °С

Соединение 6а

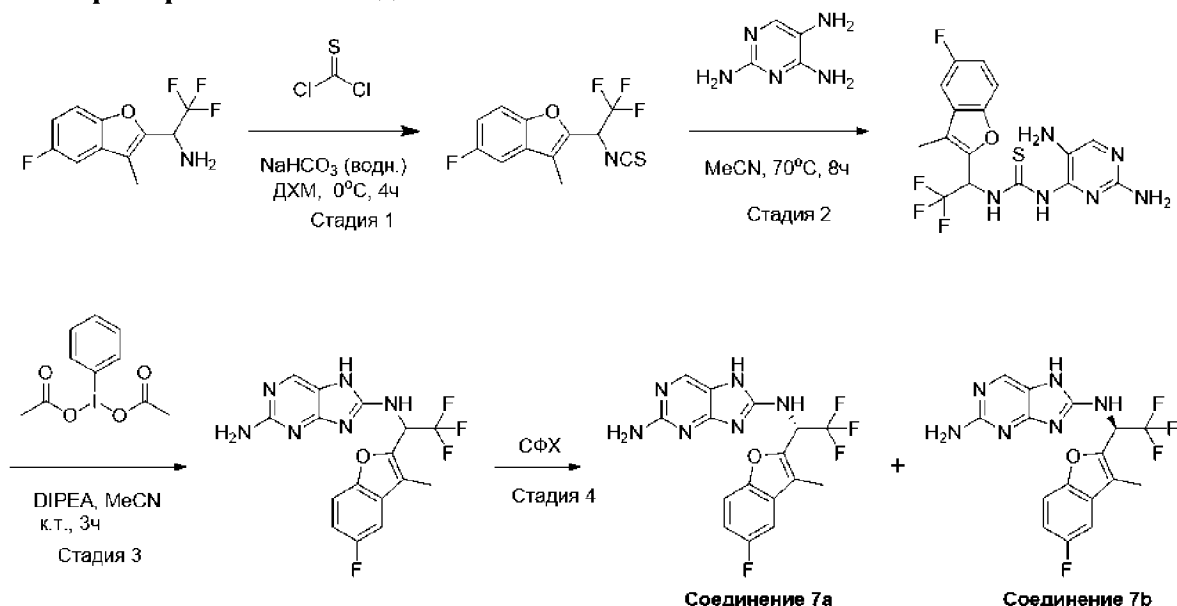
МС (ЭС): масса рассч. для $C_{19}H_{15}F_4N_3O_3S$, 441,1, m/z найдено 442,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,13 (с, 1H), 8,80-8,67 (м, 1H), 7,81-7,68 (м, 1H), 7,63 (дд, $J=8,8$, 4,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (тд, $J=9,2$, 2,8 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

Соединение 6б

МС (ЭС): масса рассч. для $C_{19}H_{15}F_4N_3O_3S$, 441,1, m/z найдено 442,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,17 (с, 0,47 H), 11,05 (с, 0,53 H), 8,74 (д, $J=9,2$ Гц, 0,54 H), 8,66 (д, $J=9,6$ Гц, 0,46 H), 7,77 (д, $J=1,6$ Гц, 0,54 H), 7,73 (д, $J=1,2$ Гц, 0,46 H), 7,68-7,59 (м, 1 H), 7,55-7,47 (м, 2 H), 7,43 (д, $J=0,4$ Гц, 0,60 H), 7,41 (д, $J=0,8$ Гц, 0,36 H), 7,30-7,18 (м, 1 H), 6,40-6,24 (м, 1 H), 3,13 (с, 1,45 H), 3,12 (с, 1,53 H), 2,35 (с, 1,41H), 2,34 (с, 1,62 H).

Пример 5: Синтез соединений 7а и 7б**Стадия 1**

К смеси 2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этан-1-амина (320 мг, 1,3 ммоль) и $NaHCO_3$ (нас., водн., 1,2 мл) в ДХМ (5 мл) добавляли тиофосген (299 мг, 2,6 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 часов и полученную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифтор-1-изотиоцианатэтил)бензофурана (300 мг, 80%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,68-7,45 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 1H), 6,82-6,76 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 3H).

Стадия 2

Смесь 5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифтор-1-изотиоцианатэтил)бензофурана (200 мг, 0,69 ммоль) и пиримидин-2,4,5-триамина (95 мг, 0,76 ммоль) в MeCN (5 мл)

перемешивали при 70 °С в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH от 1 до 5%) с получением 1-(2,5-диаминопиримидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)тиомочевины (180 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭС): масса расщ. для $C_{16}H_{14}F_4N_6OS$, 414,09, m/z найдено 415,1 [M+H]⁺.

Стадия 3

Раствор 1-(2,5-диаминопиримидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)тиомочевины (180 мг, 0,43 ммоль), фенил-λ³-йодандиилдиацетата (209 мг, 0,65 ммоль) и DIPEA (277 мг, 2,15 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH от 1 до 5%) с получением N⁸-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)-7H-пурин-2,8-диамина (106 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭС): масса расщ. для $C_{16}H_{12}F_4N_6O$, 380,1, m/z найдено 381,1 [M+H]⁺.

Стадия 4

Соединение 7 (106 мг) отделяли с помощью СФХ80 (Daicel CHIRALCEL OX, внутренний диаметр 250×30 мм, 10 мкм 75/25 CO₂/MeOH [0,2%NH₃(7M раствор в MeOH)], 70 г/мин, 120 бар, 35 °С), получая два энантиомера: (R)-N⁸-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)-7H-пурин-2,8-диамин (**7a**, 30 мг, 28%) в виде светло-желтого твердого вещества и (S)-N⁸-(2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)-7H-пурин-2,8-диамин (**7b**, 35,2 мг, 33%) в виде светло-желтого твердого вещества, соответственно.

Соединение 7a:

МС (ЭС): масса расщ. для $C_{16}H_{12}F_4N_6O$, 380,1, m/z найдено 381,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15-10,46 (м, 1H), 8,81 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,34-6,13 (м, 1H), 5,94-5,71 (м, 2H), 2,32 (с, 3H).

Соединение 7b:

МС (ЭС): масса расщ. для $C_{16}H_{12}F_4N_6O$, 380,1, m/z найдено 381,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,16-10,47 (м, 1H), 8,82-8,11 (м, 1H), 8,12-7,82 (м, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,94-5,74 (м, 2H), 2,32 (с, 3H).

Гомогенная флуоресценция с временным разрешением (HTRF) - pAKT-T47D

Соединения анализировали с использованием гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). См. Таблицу 3.

Материалы, реагенты и оборудование

Gibco RPMI 1640 Средний, без фенолового красного; Gibco RPMI 1640 Средний; Gibco Трипсин-ЭДТА (0,5%), без фенолового красного; Gibco DPBS; Раствор трипанового синего 0,4% (Corning); Фетальная бычья сыворотка премиум-класса Avantor Seradigm (FBS); Greiner 784080-384-луночные белые планшеты, обработанные TC; pAKT (Ser473) HTRF; Инсулин человека Gibco, рекомбинантный, раствор цинка; Замораживающая среда для клеточных культур Gibco Recovery; Автоматический счетчик клеток Countess II FL (ThermoFisher); Слайды Countess II (ThermoFisher); Микроскоп; и устройство для считывания микропланшетов PHERAstar FSX (BMG LABTECH, Inc.).

Процедура

Идентификатор сцинамической клеточной линии был T47D.1, обнаружение HTRF было pAKT (S473), присутствовала мутация P13Kα H1047R, плотность посева составляла 5000, момент времени составлял 1 час и используемая среда была RPMI+10% FBS (без фенолового красного) + инсулин быка 0,2 ед./мл.

Поддержание клеточной культуры:

Плотности клеток не позволяли достигать 100% слияния. Клетки разделяли 1:5, когда они достигали ~80% слияния.

Клетки разделяли два раза в неделю (понедельник и пятница).

Клетки старше 18 пассажа не использовались (~2 месяца поддержания).

Для поддержания тканевых культур или анализов антибиотика не использовались.

Для замораживания клеток:

1. Трипсинизированные клетки собирали и подсчитывали. Клетки осаждали при 1000 об/мин в течение 5 минут и отсасывали супернатант.

2. Осажденные клетки осторожно ресуспендировали в концентрации 3еб клеток/1 мл замораживающей среды (среда замораживания Gibco). Например, если всего клеток было 9еб, осадок клеток ресуспендировали в 3 мл замораживающей среды.

3. Отмеренная аликвота 1 мл ресуспендированных клеток/криопробирку. Клетки замораживали в соответствующем контейнере для замораживания клеток (например, Mr. Frosty или Corning CoolCell Freezing System) при -80 °C.

4. Клетки переносили в криотанк с жидким азотом для длительного хранения.

Для оттаивания клеток:

1. Клетки удаляли из резервуара с жидким азотом. Криопробирки оттаивали на водяной бане при температуре 37°C до тех пор, пока не оставались небольшие «ледяные пеллеты». Затем их опрыскивали 70% этанолом перед перемещением в вытяжку TC/BSC.

2. Добавляли 9 мл свежей среды в коническую пробирку емкостью 15 мл. Добавляли 10 мл свежей среды в колбу, обработанную T75 TC.

3. Аккуратно переносили 1 мл клеток в замораживающей среде из криопробирки в коническую пробирку емкостью 15 мл, содержащую среду.

4. Центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут для осаждения клеток.

5. Аспирированная среда/замораживающая среда.

6. Аккуратно ресуспендировали осадок клеток в 5 мл свежей среды и переносили в

колбу T75 с 10 мл свежей среды. Колбы помещали в инкубатор при 37 ° C, 5% CO₂.

Протокол

1 день

Процедура была следующей:

1. Подготовленный ARP:

Отштамповано 12,5 нл от исходной пластины 10 мм до целевой пластины с помощью Echo. Планшет немедленно запечатывали и замораживали при -20° C, если он не использовался в тот же день.

Если использовался замороженный ARP, планшет размораживали и вращали со скоростью 1000 об/мин x 1 мин.

2. Подготовка клеток (адгерентные клетки):

Аспирировали среду из клеток. Клетки промывали стерильным 1XPBS. Аспирировали PBS и добавили соответствующее количество трипсина.

После того как клетки были полностью трипсинизированы, добавляли соответствующую среду для ресуспендирования клеток. Клетки переносили в коническую пробирку объемом 15 мл или 50 мл.

Подсчет клеток на счетчике клеток Countess II.

3. Высевание клеток:

Подготавливали клетки при соответствующей плотности покрытия. Вносили по 12 мкл разведенных клеток на лунку Greiner 784080-384-луночного белого планшета, обработанного TC, с использованием Multidrop Combi в колонки 1-23. Добавляли 12 мкл соответствующей среды, не содержащей фенола, только в колонку 24.

Планшеты помещали в инкубатор для тканевых культур при температуре 37°С на соответствующее время обработки (см. таблицу «Анализ»).

4. Подготовка лизирующего буфера HTRF

Рассчитывали количество основной смеси буфера для лизиса HTRF, необходимой для проведения желаемых экспериментов, плюс любой дополнительный мертвый объем, необходимый для дозирования (требуется 4 мкл на лунку). Разводил блокирующий реагент в 4-кратном лизирующем буфере в соотношении 1:25 (т.е. 0,1 мл раствора блокирующего реагента плюс 2,4 мл 4-кратного лизирующего буфера).

Добавляли 4 мкл основной смеси лизирующего буфера во все лунки с образцом или ДМСО. Центрифугировали планшеты в течение 1 минуты при 1000 об/мин.

Инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение 30 минут.

5. Подготовка антитела HTRF

Рассчитывали количество основной смеси антител HTRF, необходимое для проведения желаемых экспериментов, плюс любой дополнительный мертвый объем, необходимый для дозирования (требуется 4 мл на лунку). Антитело Eu Cryptate и антитело d2 добавляли к буферу для детекции, каждое в соотношении 1:40 (т.е. 100 мкл Eu Cryptate+100 мкл d2 Cryptate+3800 мкл буфера для детекции).

В каждую лунку, включая колонку только со средой 24, добавляли по 4 мкл

основной смеси антител.

Планшеты центрифугировали в течение 1 минуты при 1000 об/мин. Накрывали крышкой и создавали «камеру влажности», поместив планшеты в пакет с застежкой-молнией с влажными бумажными полотенцами или чем-то подобным и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре, вдали от света.

2 день

6. Измеряли на PHERAstar/Envision с использованием протокола HTRF. При считывании планшетов считывали все лунки.

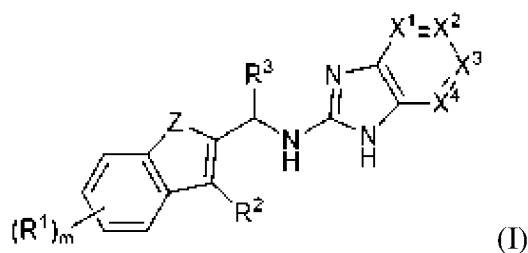
Биологическая активность некоторых соединений с использованием описанных выше анализов показана в Таблице 2. Диапазоны K_D для T47D pAKT IC_{50} (нМ): А означает <200 нМ; В обозначает $200 \text{ нМ} \leq IC_{50} < 500 \text{ нМ}$; С обозначает ≥ 500 нМ. НО означает значение, не определенное с помощью этого анализа для указанного соединения.

Таблица 3: Данные HTRF

№ Соединения	T47D pAKT IC_{50} (нМ)
1	С
2	В
3	А
4	А
5a	В
5b	Н/Д
6a	Н/Д
6b	В
7a	Н/Д
7b	В

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой O или NR^x;

R^x представляет собой водород, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил;

каждый R¹ независимо выбран из галогена;

m равен 0, 1, 2 или 3;

R² представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора;

R³ представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора;

X¹, X², X³ и X⁴ каждый независимо представляет собой N, CH или CR⁴, где не более двух из X¹, X², X³ и X⁴ могут представлять собой N;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C1-C6 алкила, необязательно замещенного -NR^AR^B, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкила, гидроксила, циано, -CO₂H, -NR^AR^B, -C(=O)NR^CR^D, -SO₂(NR^ER^F), -SO₂(C1-C6 алкила), -S(=O)(=NH)(C1-C6 алкила), -C(=O)(C1-C6 алкила), -CO₂(C1-C6 алкила), фенила, 5-6-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклила или 3-6-членного циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^G;

каждый R^A, R^{A1}, R^B, R^{B1}, R^C, R^{C1}, R^D, R^{D1}, R^E и R^F независимо представляет собой водород, C1-C6 алкил, необязательно замещенный R^G, C1-C6 галогеналкил, -C(=O)(C1-C6 алкил) или -SO₂(C1-C6 алкил); или

R^C и R^D, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил; и

каждый R^G независимо выбран из группы, состоящей из: фтора, гидроксила, циано, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, -NR^{A1}R^{B1}, -C(=O)NR^{C1}R^{D1} и -CO₂H.

2. Соединение по п. 1, в котором m равен 1.

3. Соединение по п. 1, в котором m равен 2.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором каждый R¹ независимо выбран из фтора и хлора.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором каждый R¹ представляет собой фтор.

6. Соединение по п. 1, в котором m равен 0.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором один из X¹, X², X³ и X⁴

представляет собой CR^4 , а остальные три X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N или CH; или

при этом два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны CR^4 и два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N или CH; или

при этом один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , а остальные три X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или

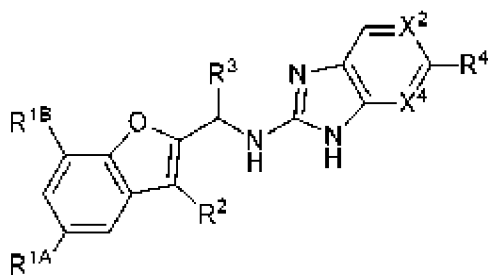
при этом два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны CR^4 и два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или

при этом один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , а остальные три X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N; или

при этом два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны CR^4 и два других X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N; или

при этом X^1 , X^2 , X^3 и X^4 вместе с атомами углерода, присоединенными к X^1 и X^4 , образуют фенильное, пиридиное, пиримидиновое, пиридазининовое или пиазининовое кольцо.

8. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (I-a):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1A} представляет собой галоген;

R^{1B} представляет собой галоген или отсутствует;

X^2 и X^4 каждый независимо представляет собой N или CH;

9. Соединение по п. 8, в котором каждый из R^{1A} и R^{1B} представляет собой независимо выбранный галоген.

10. Соединение по п. 8, в котором каждый из R^{1A} и R^{1B} представляет собой фтор; или

в котором R^{1A} представляет собой фтор и R^{1B} отсутствует; или

в котором R^{1A} представляет собой фтор и R^{1B} представляет собой хлор.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R^2 представляет собой C1-C6 алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором R^2 представляет собой метил.

13. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R^2 представляет собой C1-C6 галогеналкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-10 и 13, в котором R^2 представляет собой дифторметил или трифторметил.

15. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R^2 представляет собой галоген.

16. Соединение по любому из пп. 1-10 и 15, в котором R^2 представляет собой хлор.
17. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R^2 представляет собой С3-С6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора.
18. Соединение по любому из пп. 1-10 и 17, в котором R^2 представляет собой С3-С6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора.
19. Соединение по любому из пп. 1-10 и 17, в котором один R^2 представляет собой незамещенный С3-С6 циклоалкил.
20. Соединение по п. 19, в котором R^2 представляет собой циклопропил.
21. Соединение по любому из пп. 1-20, в котором R^3 представляет собой С1-С6 алкил.
22. Соединение по любому из пп. 1-21, в котором R^3 представляет собой метил.
23. Соединение по любому из пп. 1-20, в котором R^3 представляет собой С1-С6 галогеналкил.
24. Соединение по любому из пп. 1-20 и 23, в котором R^3 представляет собой трифторметил.
25. Соединение по любому из пп. 1-20, в котором R^3 представляет собой С3-С6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора.
26. Соединение по любому из пп. 1-20 и 25, в котором R^3 представляет собой С3-С6 циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора.
27. Соединение по любому из пп. 1-20 и 25, в котором один R^3 представляет собой незамещенный С3-С6 циклоалкил.
28. Соединение по любому из пп. 1-20 и 27, в котором R^3 представляет собой циклопропил.
29. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой галоген.
30. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой С1-С6 алкил.
31. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой С1-С6 алкокси.
32. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой С1-С6 галогеналкил.
33. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой гидроксил, циано или $-CO_2H$.
34. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой $-NR^A R^B$, $-C(=O)NR^C R^D$, $-C(=O)(C1-C6 \text{ алкил})$ или $-CO_2(C1-C6 \text{ алкил})$.
35. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором один R^4 представляет собой $-SO_2(NR^E R^F)$, $-SO_2(C1-C6 \text{ алкил})$ или $-S(=O)(=NH)(C1-C6 \text{ алкил})$.
36. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^G .
37. Соединение по любому из пп. 1-28 и 36, в котором R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^G .

38. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^G .

39. Соединение по любому из пп. 1-28 и 38, в котором один R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^G .

40. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^4 представляет собой 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G .

41. Соединение по любому из пп. 1-28 и 40, в котором R^4 представляет собой 3-6-членный гетероциклил, замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^G .

42. Соединение по любому из пп. 1-41, в котором Z представляет собой O .

43. Соединение по любому из пп. 1-41, в котором Z представляет собой NR^X .

44. Соединение по п. 1, в котором соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из соединения в Таблице А, Таблице В или Таблице С, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

46. Способ лечения онкологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-44, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45.

47. Способ лечения онкологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий (а) определение того, что онкологическое заболевание связано с нарушением регуляции гена *PIK3CA*, белка $PI3K\alpha$ или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-44, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45.

48. Способ лечения $PI3K\alpha$ -ассоциированного онкологического заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано $PI3K\alpha$ -ассоциированное онкологическое заболевание, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45.

49. Способ лечения $PI3K\alpha$ -ассоциированного онкологического заболевания у субъекта, включающий:

(а) определение того, что онкологическое заболевание у субъекта является $PI3K\alpha$ -ассоциированным онкологическим заболеванием; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45.

50. Способ лечения субъекта, при этом способ включает введение терапевтически

эффективного количества соединения по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45 субъекту, имеющему клиническую запись, которая указывает на то, что у субъекта наблюдается нарушение регуляции гена *PIK3CA*, экспрессии белка или белка *PI3K α* , активности или уровня любого из них.

По доверенности