



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **121192**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 04678	(72) Винахідник(и):	Рен Пінгда (US),
(22) Дата подання заявки:	15.07.2010		Ліу Йі (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.04.2020		Вілсон Трой Едвард (US),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12/503,776		Лі Ляншен (US),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.07.2009	(73) Власник(и):	ІНТЕЛЛІКІНЕ ЛЛК,
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		10931 North Torrey Pines Road, Suite 103, La Jolla, CA 92037, United States of America (US)
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.01.2016, Бюл.№ 1	(74) Представник:	Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.04.2020, Бюл.№ 8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2008/0032980 A1, 07.02.2008 US 2006/0276470 A1, 07.12.2006 WO 2009/088986 A1, 16.07.2009 WO 2011/146882 A1, 24.11.2011
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	, а201115546, 15.07.2010		

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ХІМІЧНИХ СПОЛУК, ЯКІ МОДУЛЮЮТЬ АКТИВНІСТЬ РІЗ-КІНАЗИ

(57) Реферат:

У цьому документі описані хімічні сполуки, які модулюють активність РІЗ кінази, фармацевтичні композиції, що їх містять, та способи їх застосування для лікування захворювань і станів, пов'язаних з активністю РО кінази.

UA 121192 C2

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

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

Кінази являють собою клас важливих сигнальних молекул. Кінази можна віднести, головним чином, до протеїнкіназ і ліпідкіназ, а деякі кінази мають двоїсту специфічність. Протеїнкінази є ферментами, які фосфорилують інші білки й/або самих себе (тобто аутофосфорилування). Протеїнкінази можуть бути віднесені, головним чином, до трьох основних груп на основі їх субстратного застосування: тирозинкінази, які переважно фосфорилують субстрати на тирозинових залишках (напр., erb2, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, src, abl), серин/ треонін-кінази, які переважно фосфорилують субстрати на залишках серину й/або треоніну (напр., mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt), і кінази подвійної специфічності, які фосфорилують субстрати на залишках тирозину, серину й/або треоніну.

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

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

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

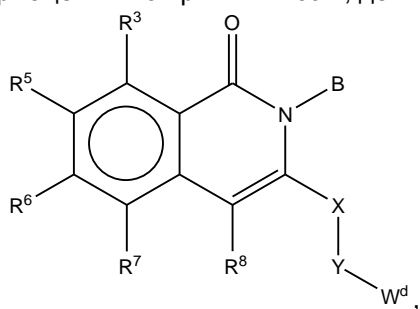
Дельта (δ) ізоформа PI3K класу I бере участь, зокрема, у ряді захворювань і біологічних процесів. PI3K δ експресується, в основному, у гематопоетичних клітинах, включаючи лейкоцити, такі як Т-клітини, дендровидні клітини, нейтрофіли, мастоцити, В-клітини й макрофаги. PI3K δ повністю задіяна у функціях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

системи, включають PI3K γ , які відіграють важливу роль у лейкоцитній сигналізації й викликають запалення, ревматоїдний артрит, аутоimmunні захворювання, такі як вовчак.

Наступні медіатори шляху сигнальної трансдукції PI3K включають Akt і мішень рапаміцин в клітинах ссавців (mTOR). Akt володіє гомологічним доменом plckstrin (PH), який зв'язує PIP₃, приводячи до активації Akt-кінази. Akt фосфорилує багато субстратів і є центральним наступним ефектором PI3K для різноманітних клітинних реакцій. Однією важливою функцією Akt є посилення активності mTOR за допомогою фосфорилування TSC2 і інших механізмів. mTOR є серин-треонін-кіназою, пов'язаною з ліпід-кіназами сімейства PI3K. mTOR бере участь у багатьох біологічних процесах, включаючи клітинний ріст, клітинну проліферацію, клітинну рухливість і виживання. Розрегуляція шляху mTOR відзначений у різних типах раку. mTOR є багатфункціональною кіназою, що інтегрує фактор росту й сигнали живильних речовин для регуляції трансляції білків, засвоєння живильних речовин, аутофагії й мітохондріальної функції.

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

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

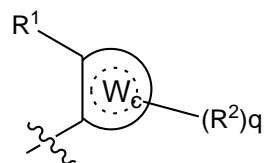


Формула I

W_d є гетероциклоалкілом, арилом або гетероарилом;

B є алкілом або групою формули II;

R^1 .



Формула II

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

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

Y відсутній або є $-N(R^9)-$;

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

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

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

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

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

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

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

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

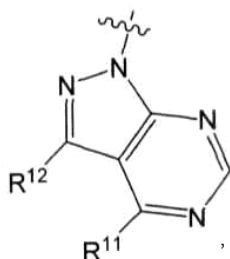
Наприклад, у деяких варіантах сполук формули I, якщо присутні X і Y, то Y є $-NH-$ (напр., X є $-(CH(R^9))_z$ і Y є $-NH-$). У деяких варіантах втілення винаходу X є $-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)$ або $-CH(CH_3)-$, і Y є $-NH-$.

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

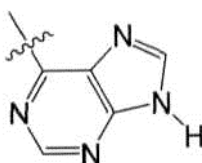
В інших варіантах сполук формули I, якщо присутні X і Y, то Y є $-N(CH_2CH_3)-$ (напр., X є $-(CH(R^9))_z$ і Y є $-N(CH_2CH_3)-$). У деяких варіантах втілення винаходу X є $-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)$ або $-CH(CH_3)-$ і Y є $-N(CH_2CH_3)-$.

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

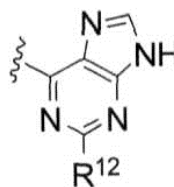
У деяких варіантах втілення винаходу W_d є піразолопіримідином формули III(a), або пурином формули III(b), формули III(c) або формули III(d), зображених нижче:



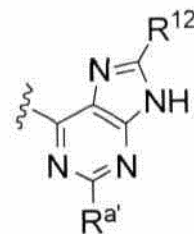
Формула III(a)



Формула III(b)



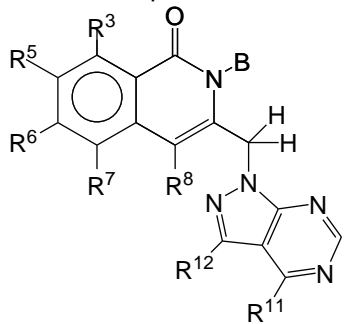
Формула III(c)



Формула III(d)

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

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

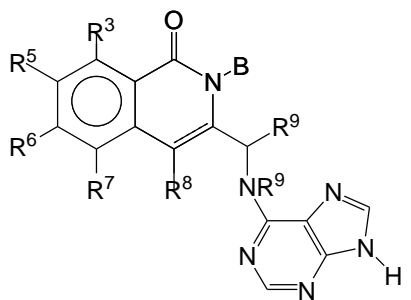


Формула IV

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

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

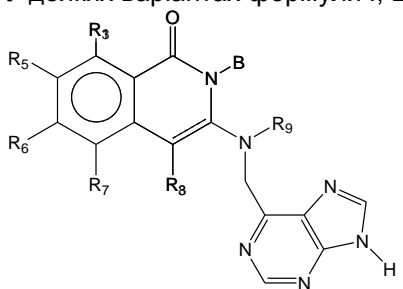
У деяких варіантах сполуки формули I, ця сполука має структуру формули V:



Формула V

У деяких варіантах формули V, NR^9 є $-N(CH_2CH_3)CH_2-$ або $N(CH_3)CH_2-$.

У деяких варіантах формули I, ця сполука має структуру формули VI:

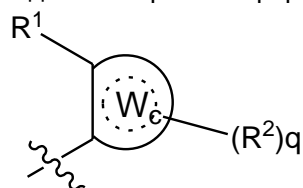


5

Формула VI

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

У деяких варіантах формули VI B є групою формули II;



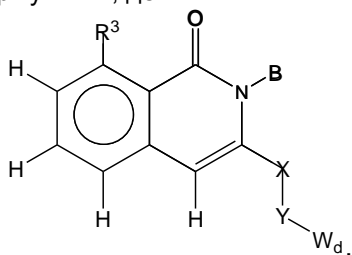
10

Формула II

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

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

15



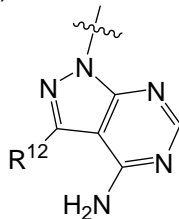
Формула I-1

B є групою формули II;

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

20

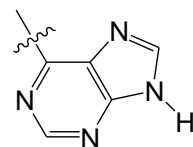
X відсутній або є $-(CH(R^9))_z$, і z є цілим числом, рівним 1; Y відсутній або є $-N(R^9)-$;



якщо Y відсутній, то W_d є:

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

, або, якщо Y є присутнім, то W_d є:

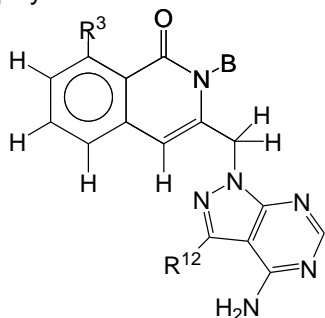


R^2 є алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, аміно, гало, ціано, гідрокси або нітро;

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

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

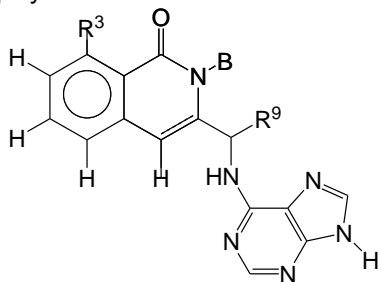
У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 має структуру формули IV-A:



Формула IV-A

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

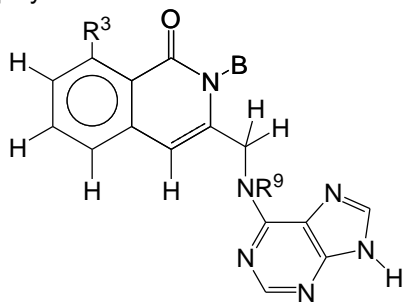
У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 має структуру формули V-A:



Формула V-A

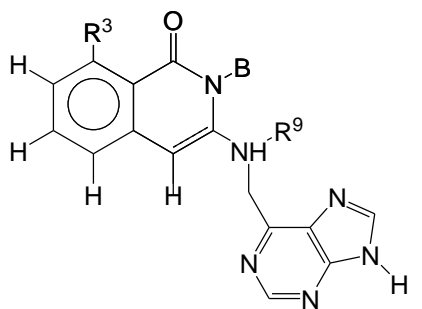
У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 має структуру формули IV-A або формули V-A.

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



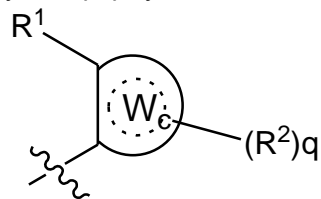
Формула V-B

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



Формула VI-A

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



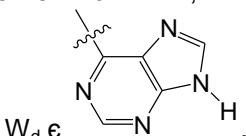
5

Формула II

де W_c є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом; q є цілим числом, рівним 0 або 1; R^1 є воднем, алкілом або гало; R^2 є алкілом або гало; R^3 є воднем, алкілом або гало. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо обоє X і Y присутні, то Y є -NH-. В інших варіантах втілення винаходу R^3 є -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -Cl або -F. В інших варіантах втілення винаходу R^3 є метилом або хлором. У деяких варіантах втілення винаходу R^3 є галоалкілом. Наприклад, R^3 є -CF₃, -CH₂F або -CHF₂.

10

У деяких варіантах втілення винаходу сполука формули I або формули I-1 X є -(CH(R⁹))_z-, де R^9 є метилом і z=1; i

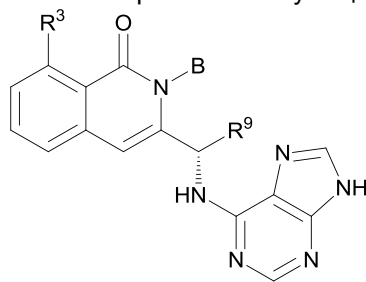


15

W_d є

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

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

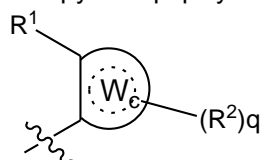


20

Формула V-A2

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

B є групою формули II:



25

Формула II

де W_c є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом;

q є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4;

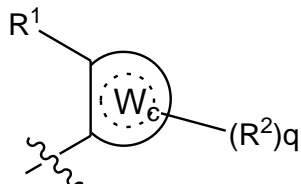
R^1 є воднем, алкілом, алкенілом, алкінілом, алкокси, амідом, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано або нітро;

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

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

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

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



Формула II

де W_c є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом;

q є цілим числом, рівним 0 або 1;

R^1 є воднем, алкілом або гало;

R^2 є алкілом або гало; і

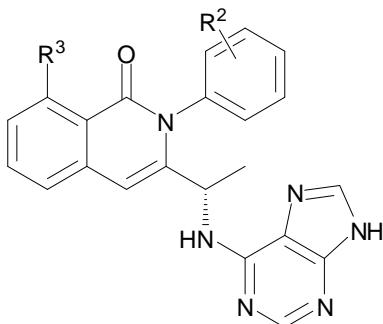
R^3 є воднем, алкілом або гало.

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

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

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

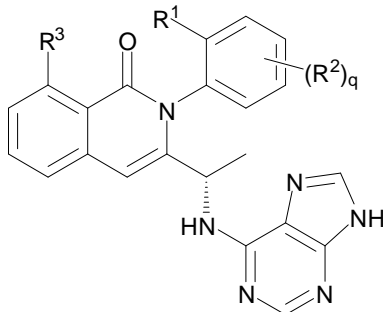
У деяких варіантах сполуки формули V-A2 ця сполука має формулу:



або її фармацевтично прийнятні солі.

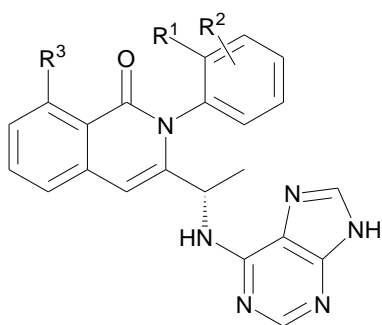
У деяких варіантах втілення винаходу R^2 є $-H$.

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



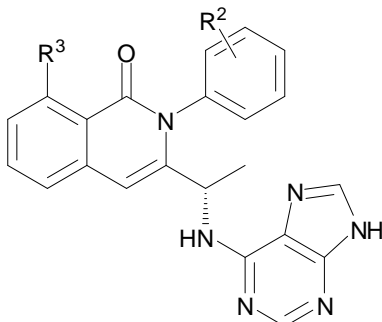
та її стереоізмери й фармацевтично прийнятні солі. У деяких варіантах втілення винаходу R^1 і R^2 незалежно вибрані із групи, що складається з водню й гало.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука має формулу:



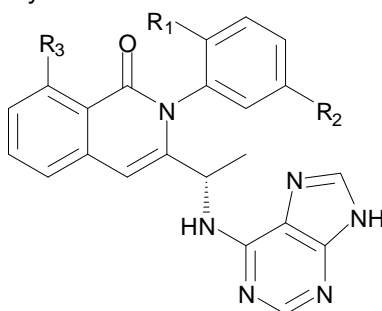
або її фармацевтично прийнятні солі.

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



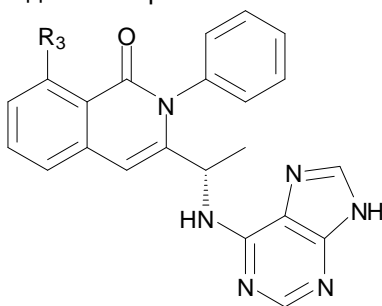
5 або її фармацевтично прийнятними солями.

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



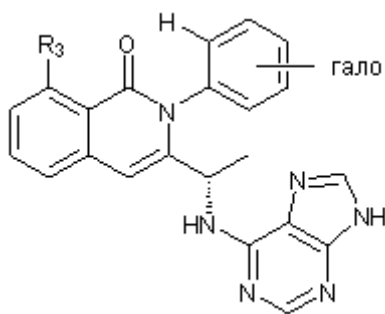
або її фармацевтично прийнятних солей.

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



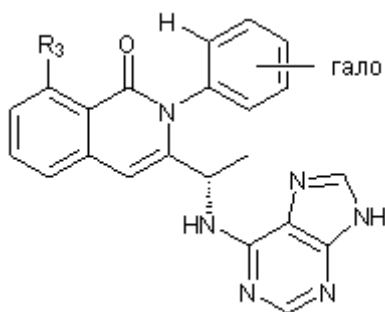
або її фармацевтично прийнятними солями.

У деяких варіантах втілення винаходу $R^1 \in H$, q дорівнює 1, і $R^2 \in \text{гало}$ (напр., фтор) формули:



або її фармацевтично прийнятними солями.

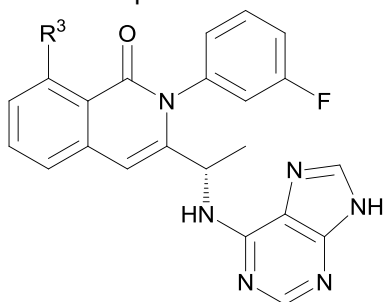
У деяких варіантах фторо R^1 є H, а дорівнює 1, і R^2 є гало (напр., фторо) у мета-положенні, напр., формули:



5

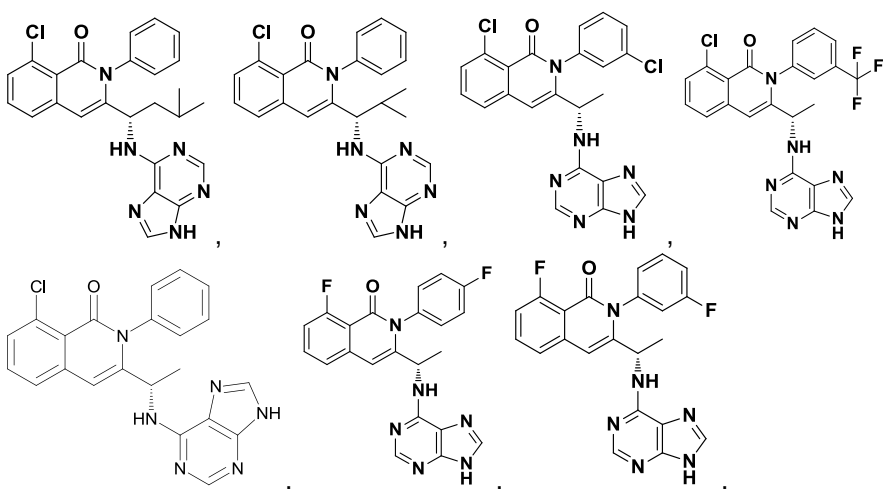
або її фармацевтично прийнятними солями.

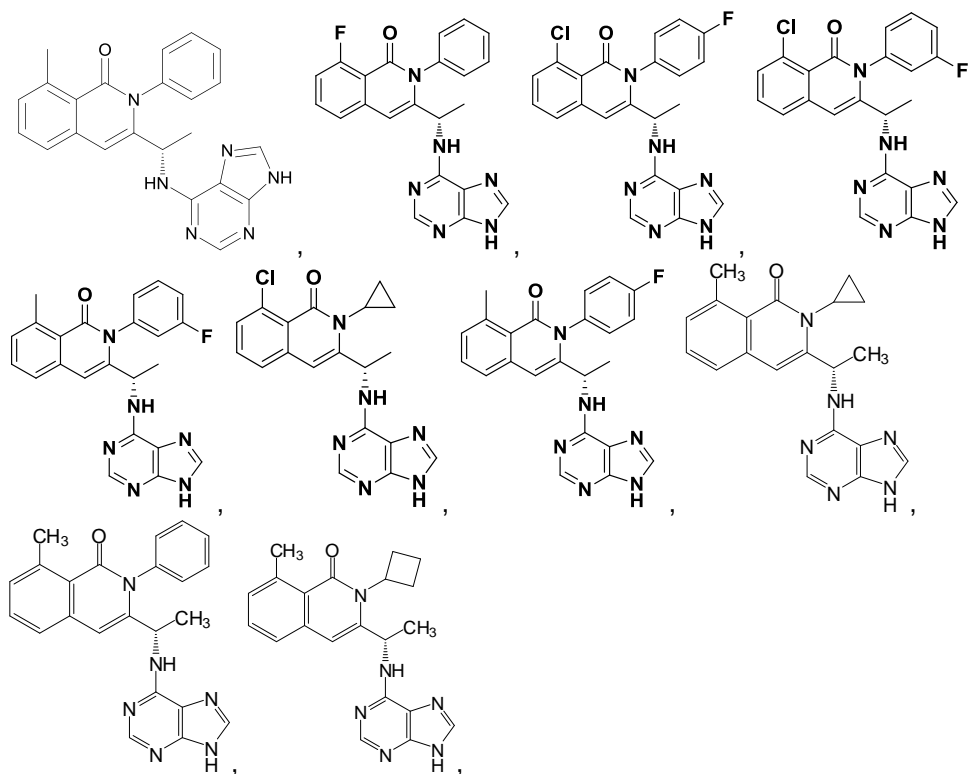
В інших варіантах втілення винаходу сполука формули V-A2 має формулу:



В інших аспектах сполука має формулу:

10





5 або її фармацевтично прийнятними солями.

В іншому аспекті цього винаходу представлена фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій і одну або більше сполук кожної із представлених тут формул, включаючи, не обмежуючись, формули I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI і VI-A. У деяких варіантах втілення винаходу композиція перебуває в рідкій, твердій напівтвердій, 10 гелеподібній або аерозольній формі.

В іншому аспекті цього винаходу представлено спосіб інгібування фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3-кінази), що включає: взаємодію PI3-кінази з ефективною кількістю однієї або більше сполук, описаних у цьому документі. Наприклад, етап взаємодії включає використання однієї або більше сполук кожної із представлених у цьому документі формул, включаючи, не 15 обмежуючись, формули I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI і VI-A. У деяких варіантах втілення винаходу етап взаємодії включає контакт клітини, що містить зазначену PI3-кіназу. У деяких варіантах цього способу інгібування має місце у пацієнта, що страждає порушенням, пов'язаним з дисфункцією одного або більше типів PI3-кіназ. Деякі типові захворювання, що включають дисфункцією одного або більше типів PI3-кіназ, вибрані із групи, що включає аутоімунні 20 захворювання, ревматоїдний артрит, респіраторне захворювання, алергійні реакції й різні типи раку. За необхідності, сполука, використовувана в цьому способі, має структуру формули IV, де R^{11} є аміно, а R^{12} є заміщеним фенолом.

У деяких варіантах цього способу інгібування має місце у пацієнта, що страждає ревматоїдним артритом або респіраторним захворюванням, і де сполука має структуру 25 формули IV, і де R^{11} є аміно, а R^{12} є біциклічним гетероарилом.

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

В іншому аспекті цього винаходу представлений спосіб лікування захворювання, що проявляє небажану імунну реакцію. Спосіб включає етап введення пацієнтові, що потребує 30 цього, однієї або більше сполук, описаних у цьому документі, включаючи сполуки формули I, I-1, IV, IV-A, V, V-A, V-A2, V-B, VI і/або VI-A, у кількості, що є ефективним для поліпшення зазначеної небажаної імунної реакції. У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше сполук інгібує активацію В-клітин, незалежну від Т-клітин, що підтверджено зниженням вироблення анти-TNP IgG3 щонайменше у п'ять разів при введенні досліджуваній тварині в дозуванні, меншому, ніж 35 30 мг/кг двічі в день.

У деяких варіантах втілення винаходу захворювання, що лікується, пов'язане з пухлиною або болем у суглобах пацієнта. Цей спосіб може бути ефективним для поліпшення одного або більше симптомів ревматоїдного артрити, що підтверджено зниженням середнього діаметра

суглоба щонайменше на 10 %, через 17 днів і/або зниженням діаметра щиколотки щонайменше на 5-10 % або більше, через кілька днів або кілька тижнів лікування, включаючи, наприклад, зменшення діаметра щиколотки щонайменше на 5 % через 7 днів лікування. В іншому варіанті втілення винаходу небажана імунна реакція підтверджується збільшенням вироблення колагенових антитіл анти-типу II, а використання одного або більше вищевказаних сполук знижує рівень сироваткового колагену анти-типу II при ED₅₀ менш, ніж близько 10 мг/кг.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"Фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятний наповнювач" включає будь-який і всі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні й протигрибкові засоби, ізотонічні засоби й агенти вповільнення абсорбції тощо. Використання такого середовища й агентів для фармацевтично активних речовин є відомим даної галузі. За винятком випадків несумісності звичайного середовища або агента з активним компонентом,

їхнє використання в терапевтичній композиції цього винаходу є передбаченим. Додаткові активні компоненти також можуть вводитися до складу композицій.

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

Термін "селективне інгібування" або "селективно інгібує" відносно біологічно активного агента стосується здатності цього агента селективно знижувати цільову сигнальну активність у порівнянні з нецільовою сигнальною активністю, за рахунок прямої або непрямой взаємодії з мішенню.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Наступні аббревіатури й терміни мають у цьому документі зазначені значення:

PI3-K - фосфоїнозитид 3-кіназа; PI - фосфатидилінозитол; PDK - фосфоїнозитид залежна кіназа; ДНК-РК - протеїнкіназа, що залежить від дезоксирибонуклеїнової кислоти; PTEN - гомолог фосфатази й тензину, вилучений з десятої хромосоми; PIKK - фосфоїнозитид-кіназа-подібна кіназа; СНІД - синдром набутого імунodefіциту; ВІЛ - вірус імунodefіциту людини; MeI - метилйодид; POCl_3 - оксихлорид фосфору; KCNS - ізотіоціанат калію; ТШХ - тонкошарова хроматографія; MeOH - метанол; CHCl_3 - хлороформ.

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

"Алкіл" стосується вуглеводневого радикалу прямої або розгалуженої будови, що складається тільки з атомів вуглецю й водню та не містить ненасиченості, що має від одного до десяти вуглецевих атомів (напр., C_1 - C_{10} алкіл). З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 1 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 1 до 10 вуглецевих атомів" означає, що алкілова група може складатися з 1 вуглецевого атома, 2 вуглецевих атомів, 3 вуглецевих атомів тощо, аж до й включаючи 10 вуглецевих атомів, при цьому це визначення включає також наявність терміна "алкіл" у тих місцях, де числовий діапазон не позначений. У деяких варіантах втілення винаходу він є C_1 - C_4 алкіловою групою. Типові алкілові групи включають, не обмежуючись, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, ізо-пентил, неопентил, гексил, септил, октил, ноніл, децил і т. п. Алкіл є приєднаним до іншої молекули одинарним зв'язком, наприклад, метил (Me), етил (Et), н-пропіл, 1-метилетил (ізо-пропіл), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилетил (т-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил і т.п. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, та алкілова група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро, триметилсиланілом, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)}-\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a)_2$, $-\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)N(R}^a)_2$, $-\text{C(O)N(R}^a)_2$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)N(R}^a)_2$, $\text{N(R}^a)\text{C(NR}^a)\text{N(R}^a)_2$, $-\text{N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{S(O)}_t\text{OR}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$ де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

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

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

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

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

"Алкеніл" стосується групи вуглеводневого радикалу прямої або розгалуженої будови, що складається тільки з атомів вуглецю й водню, що містить щонайменше один подвійний зв'язок і має від двох до десяти вуглецевих атомів (тобто C_2 - C_{10} алкеніл). З появою в цьому документі

числового діапазону, такого як "від 2 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 2 до 10 вуглецевих атомів" означає, що алкенілова група може складатися з 2 вуглецевих атомів, 3 вуглецевих атомів тощо, аж до й включаючи 10 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкеніл включає від двох до восьми вуглецевих атомів. В інших варіантах втілення винаходу алкеніл включає від двох до п'яти вуглецевих атомів (напр., C₂-C₅алкеніл). Алкеніл приєднаний до іншої частини молекули одинарним зв'язком, наприклад, етеніл (тобто вініл), проп-1-еніл (тобто аліл), бут-1-еніл, пент-1-еніл, пента-1, 4-дієніл тощо. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то алкенілова група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро, триметилсиланілом, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tOR^a (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (де t дорівнює 1 або 2) або PO₃(R^a)₂ де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

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

"Алкініл" стосується групи вуглеводневого радикала прямої або розгалуженої будови, що складається тільки з атомів вуглецю й водню, що містить щонайменше один потрійний зв'язок і має від двох до десяти вуглецевих атомів (тобто C₂-C₁₀алкініл). З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 2 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 2 до 10 вуглецевих атомів" означає, що алкінілова група може складатися з 2 вуглецевих атомів, 3 вуглецевих атомів і т. п., аж до й включаючи 10 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкініл включає від двох до восьми вуглецевих атомів. В інших варіантах втілення винаходу алкініл включає від двох до п'яти вуглецевих атомів (напр., C₂-C₅алкініл). Алкініл приєднаний до іншої частини молекули одинарним зв'язком, наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл тощо. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то алкінілова група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро, триметилсиланілом, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tOR^a (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (де t дорівнює 1 або 2) або PO₃(R^a)₂ де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

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

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

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

"Ціано" стосується радикала -CN.

"Циклоалкіл" стосується моноциклічного або поліциклічного радикалу, що містить тільки вуглець і водень, і може бути насиченим або частково ненасиченим. Циклоалкілові групи включають групи, що мають від 3 до 10 кільцевих атомів (тобто C₂-C₁₀циклоалкіл). З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 3 до 10", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 3 до 10 вуглецевих атомів" означає, що циклоалкілова група може складатися з 3 вуглецевих атомів тощо, аж до й включаючи 10 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу він є C₃-C₈циклоалкіловим радикалом. У деяких варіантах втілення винаходу він є C₃-C₅циклоалкіловим радикалом. Ілюстративні приклади циклоалкілових груп включають, не обмежуючись, наступні групи: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклосептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, норборніл тощо. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то циклоалкілова група є необов'язково заміщеною одним або більше заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро, триметилсиланілом, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -

$\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$ де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

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

"Циклоалкіл-Гетероциклоалкіл" стосується -(циклоалкіл)гетероциклілового радикала, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є такими, як описано в цьому документі, і які є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, описаними як придатні замісники для гетероциклоалкіла й циклоалкіла, відповідно.

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

Термін "алкокси" стосується групи -О-алкілу, що включає від 1 до 8 вуглецевих атомів прямої, розгалуженої або циклічної будови і їх комбінації, приєднаної до родинної структури через кисень. Приклади включають метокси, етокси, пропокси, ізопрокси, циклопропілокси, циклогексилокси тощо. "Нижчий алкокси" стосується алкоксигруп, що містять від одного до шести вуглеців. У деяких варіантах втілення винаходу C_1 - C_4 алкіл є алкіловою групою, що включає алкіли прямої й розгалуженої будови, що складаються з 1-4 вуглецевих атомів.

Термін "заміщений алкокси" стосується алкокси, де алкілова частина є заміщеною (тобто, -О-(заміщений алкіл)). Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то алкілова частина алкоксигрупи є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро, триметилсиланілом, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$, де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

Термін "алкоксикарбоніл" стосується групи формули (алкокси)($\text{C}=\text{O}$)-, приєднаної через карбонільний вуглець, де алкоксигрупа має зазначену кількість вуглецевих атомів. Так, C_1 - C_6 алкоксикарбонілова група є алкоксигрупою, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів, приєднаних через кисень до карбонілового містка. "Нижчий алкоксикарбоніл" стосується алкоксикарбонілової групи, де алкоксигрупа є нижчою алкоксигрупою. У деяких варіантах втілення винаходу C_1 - C_4 алкокси є алкоксигрупою, що включає алкокси прямої й розгалуженої будови, що складаються з 1-4 вуглецевих атомів.

Термін "заміщений алкоксикарбоніл" стосується групи (заміщений алкіл)-О-С(О)-, де ця група приєднана до родинної структури через карбонільну групу. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то алкілова частина алкоксикарбонілової групи є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро, триметилсиланілом, $-\text{OR}^a$, SR^a , $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$, де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Ацил" стосується груп (алкіл)-С(О)-, (арил)-С(О)-, (гетероарил)-С(О)-, (гетероалкіл)-С(О)- і (гетероциклоалкіл)-С(О)-, де ця група є приєднаною до родинної структури через карбонільну групу. У деяких варіантах втілення винаходу він є C_1 - C_{10} ациловим радикалом, що вказує на загальну кількість атомів у ланцюзі або кільці алкілової, арилової, гетероарилової або гетероциклоалкілової частини ацилоксигрупи плюс карбонільний вуглець ацилу, тобто три інших кільцевих або ланцюгових атоми плюс карбоніл. Якщо радикал R є гетероарилом або гетероциклоалкілом, то гетероатоми кільця або ланцюги вносять свій внесок у загальну кількість

атомів ланцюга або кільця. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то "R" в ацилоксигрупі є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро, триметилсиланілом, $-OR^a$, SR^a , $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $PO_3(R^a)_2$, де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

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

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

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

"Амід" або "амідо" стосується хімічної групи формули $-C(O)N(R)_2$ або $-NHC(O)R$, де R вибраний із групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий вуглець) і гетероалициклілу (зв'язаного через кільцевий вуглець), і кожна із цих груп може сама бути необов'язково заміщеною. У деяких варіантах втілення винаходу він є C_1 - C_4 амідо або амідним радикалом, що включає амідний карбоніл у загальну кількість атомів вуглецю в радикалі. R_2 в $-N(R)_2$ аміді може бути необов'язково взятий разом з азотом, до якого він приєднаний, з утворенням 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця. Якщо в цьому описі спеціально не зазначено зворотне, то амідогрупа є необов'язково заміщеною незалежно одним або більше замісників, як описано в цьому документі для алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу або гетероциклоалкілу. Амід може бути молекулою амінокислоти або пептиду, приєднаною до сполуки формули (I), утворюючи, таким чином, проліки. Будь-який амінний, гідроксильний або карбоксильний бічний ланцюг на сполуці, описаній в цьому документі, може бути амідований.

Способи й спеціальні групи для одержання таких амідів відомі фахівцям у даній галузі й легко можуть бути знайдені в довідкових джерелах, таких як Greene і Wuts, Захисні групи в органічному синтезі, 3.sup.rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, що включені у цю заявку шляхом посилання в повному обсязі.

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

10 Двовалентні радикали, отримані з одновалентних поліциклічних вуглеводневих радикалів, назви яких закінчуються на "-іл", шляхом видалення одного атома водню від атома вуглецю з вільною валентністю, називаються шляхом додавання "-иліден" до назви відповідного одновалентного радикалу, напр., нафтилова група із двома крапками приєднання має назву нафтиліден. З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 6 до 10", він стосується кожного

15 цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 6 до 10 кільцевих атомів" означає, що арилова група може складатися з 6 кільцевих атомів, 7 кільцевих атомів і т. п., аж до й включаючи 10 кільцевих атомів. Цей термін включає моноциклічні або поліциклічні групи з конденсованими кільцями (тобто кільця, які мають загальні сусідні пари кільцевих атомів). Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то арилова група є необов'язково заміщеною одним або більше

20 заміниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро, триметилсиланілом, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_t$, R^a (де t дорівнює 1 або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $PO_3(R^a)_2$ де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

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

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

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

"Гало", "галід" або, альтернативно, "галоген" означає фторо, хлоро, бромно або йодо. Терміни "галоалкіл", "галоалкеніл", "галоалкініл" і "галоалкокси" включають алкілові, алкенілові, алкінілові й алкокси-структури, які заміщені однією або більше галогруп або їхньою комбінацією. Наприклад, терміни "фторалкіл" і "фторалкокси" включають галоалкілові й галоалкоксигрупи, відповідно, у яких галогеном є фтор.

"Гетероалкіл", "гетероалкеніл" і "гетероалкініл" включають необов'язково заміщені алкілові, алкенілові й алкінілові радикали, які мають один або більше атомів скелетного ланцюга, відмінний від вуглецю, напр., кисень, азот, сірку, фосфор або їхні комбінації. Може бути заданий числовий діапазон, напр., C_1 - C_4 гетероалкіл, що стосується довжини ланцюга в цілому, що у

даному прикладі має 4 атоми в довжину. Наприклад, радикал $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ згадується як "C₄" гетероалкіл, що включає гетероатомний центр в описі довжини ланцюга атомів. Зв'язок з іншою частиною молекули може здійснюватися через гетероатом або через вуглець гетероалкілового ланцюга. Гетероалкілова група може бути заміщена одним або більше замісниками, які

5 незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, нітро, оксо, тіоксо, триметилсиланілом, -OR^a , -SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$, де кожний R^a незалежно є воднем,

10 алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

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

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

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

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

"Гетероарил" або, альтернативно, "гетероароматичний" стосується 18-членного ароматичного радикалу (напр., C₅-C₁₃ гетероарилу), що включає один або більше кільцевих гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки, і який може бути моноциклічною, біциклічною,

30 трициклічною або тетрациклічною кільцевою системою. З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 5 до 18", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 5 до 18 кільцевих атомів" означає, що гетероарилова група може складатися з 5 кільцевих атомів, 6 кільцевих атомів і т. п., аж до й включаючи 18 кільцевих атомів. Двовалентні радикали, отримані з одновалентних гетероарилових радикалів, назва яких закінчується на "-il", шляхом видалення одного атома водню від атома з вільною валентністю, називаються шляхом додавання "-іліден" до назви відповідного одновалентного радикала, напр., піридилова група із двома крапками приєднання є піридиліденом. N-вмісні "гетероароматичні" або "гетероарилові" групи стосуються ароматичних груп, у яких щонайменше один скелетний атом кільцевої системи є атомом азоту. Поліциклічна гетероарилова група може бути конденсованою або

40 неконденсованою. Гетероатом(и) у гетероариловому радикалі є необов'язково окисленими. Один або більше атомів азоту, при їхній наявності, є необов'язково кватернізованими. Гетероарил приєднано до іншої частини молекули через будь-який атом кільця(кільця). Приклади гетероарилів включають, не обмежуючись, азепаїл, акридиніл, бензимидазоліл, бензіндоліл, 1,3-бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензо[d]тіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[b][1,4]діоксепініл, бензо[b][1,4]оксазініл, 1,4-бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензоксазоліл, бензопіраніл, бензопіран оніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензофуразаніл, бензотіазоліл, бензотієніл (бензотіофеніл), бензотієно[3,2-d]піримідиніл, бензотриазоліл, бензо[4,6]імідазо[1,2-a]піридиніл, карбазоліл, цинолініл, циклопента[d]піримідиніл, 6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідиніл, 5,6-дигідробензо[h]хіназолініл, 5,6-дигідробензо[h]цинолініл, 6,7-дигідро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]піридазініл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, фураніл, фуразаніл, фураноніл, фуро[3,2-піридиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]піримідиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]піридазініл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]піридиніл, ізотіазоліл, імідазоліл, індазоліл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, ізохіноліл, індолізиніл, ізоксазоліл, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, нафтирідиніл, 1,6-нафтирідиноніл, оксадіазоліл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксираніл, 5,6,6a, 7,8,9,10,10a-октагідробензо[h]хінозолініл, 1-феніл-1H-піроліл, феназініл, фенотіазініл, феноксазініл, фталазініл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піроліл, піразоліл, піразоло[3,4-d]піримідиніл, піридиніл, піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[3,4-d]піримідиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазініл, піроліл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл,

50

55

60

тетрагідроксинолініл, 5,6,7,8-тетрагідроксиназолініл, 5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-d]піримідиніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідиніл, 5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,5-піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіапіраніл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл, тієно[2,3-d]піримідиніл, тієно[3,2-d]піримідиніл, тієно[2,3-c]піридиніл і тіофеніл (напр., тієніл). Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то гетероарилова група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероариллом, гетероарил алкілом, гідрокси, гало, ціано, нітро, оксо, тіоксо, триметилсиланілом, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $PO_3(R^a)_2$, де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероариллом або гетероарилалкілом.

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

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

"Гетероциклоалкіл" стосується стійкого від 3 до 18-членного неароматичного кільцевого радикалу, що включає від двох до дванадцяти вуглецевих атомів і від одного до шести гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки. З появою в цьому документі числового діапазону, такого як "від 3 до 18", він стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; напр., "від 3 до 18 кільцевих атомів" означає, що гетероциклоалкілова група може складатися з 3 кільцевих атомів, 4 кільцевих атомів тощо, аж до й включаючи 18 кільцевих атомів. У деяких варіантах він є C_5 - C_{10} гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу він є C_4 - C_{10} гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу він є C_3 - C_{10} гетероциклоалкілом. Якщо в цьому описі спеціально не зазначено зворотне, то гетероциклоалкіловий радикал є моноциклічною, біциклічною, трициклічною або тетрациклічною кільцевою системою й може включати конденсовані або місткові кільцеві системи. Гетероатоми в гетероциклоалкіловому радикалі можуть бути необов'язково окислені. Один або більше атомів азоту, при їхній наявності, є необов'язково кватернізованими. Гетероциклоалкіловий радикал є частково або повністю насиченим. Гетероциклоалкіл може бути приєднаний до іншої частини молекули через будь-який атом кільця(кілець). Приклади таких гетероциклоалкілових радикалів включають, не обмежуючись, діоксоланіл, тієніл[1,3]дитіаніл, декагідроізохіноліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперідиніл, 2-оксопіролідиніл, оксазолідиніл, піперідиніл, піперазиніл, 4-піперідоніл, піролідиніл, піразолідиніл, хінуклідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофурил, тритіаніл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксо-тіоморфолініл і 1,1-діоксо-тіоморфолініл. Якщо в цьому описі особливо не обумовлено зворотне, то гетероциклоалкілова група є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками, які незалежно є: алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, гідрокси, гало, ціано, нітро, оксо, тіоксо, триметилсиланілом-, OR^a , $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2) або $PO_3(R^a)_2$, де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероариллом або гетероарилалкілом.

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

"Ізомери" є різними сполуками, що мають однакову молекулярну формулу. "Стереізомери" є ізомерами, які відрізняються тільки способом розташування атомів у просторі, тобто мають різну стереохімічну конфігурацію. "Енантіомери" - це пари стереізомерів, які не є дзеркальними відбиттями один одного. Суміш пари ізомерів 1:1 є "рацемічною" сумішшю. Термін "(±)" використовується для позначення рацемічної суміші, де це доречно. "Діастереізомери" є стереізомерами, які мають щонайменше два асиметричних атоми, але не є дзеркальними відбиттями один одного. Абсолютна стереохімія встановлюється відповідно до R-S системи

Кана-Інгольда-Прелога. Якщо сполука є чистим енантіомером, то стереохімія кожного хірального вуглецю може бути визначена як R або S. Аналізовані сполуки, абсолютна конфігурація яких є невідомою, можуть бути позначені (+) або (-), залежно від напрямку (право- або лівообертальний), у якому вони обертають плоско-поляризоване світло при довжині хвилі лінії D натрію. Деякі сполуки, описані в цьому документі, містять один або більше асиметричних центрів і тому можуть утворювати енантіомери, діастереомери й інші стереоізомерні форми, які можуть бути визначені, у термінах абсолютної стереохімії, як (R)- або (S)-. Хімічні об'єкти, фармацевтичні композиції й способи цього винаходу включають всі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми й проміжні суміші. Оптично активні (R)- і (S)-ізомери можуть бути отримані з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів, або визначені за допомогою звичайних методик. Якщо описані в цьому документі сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, і якщо не зазначено зворотне, то мається на увазі, що ці сполуки включають E і Z геометричні ізомери.

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

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

"Нітро" стосується радикалу -NO_2 .

"Окса" стосується радикалу -O- .

"Оксо" стосується радикалу =O .

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

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

У кращих варіантах втілення винаходу енантіомерно збагачена композиція має більше високий потенціал відносно терапевтичної корисності на одиницю маси, ніж рацемічна суміш цієї композиції. Енантіомери можуть бути виділені із сумішей способами, відомими фахівцям у даній галузі, включаючи хіральну рідинну хроматографію високого тиску (PXBT), і одержання й кристалізацію хіральних солей; або кращі енантіомери можуть бути отримані асиметричним

синтезом. Див., наприклад, Jacques, et al., Енантіомери, рацемати й поділ (Wiley Interscience, Нью-Йорк, 1981); Wilen, S.H., et al., Тетраедри 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Стереохімія сполук вуглецю (McGraw-Hill, Нью-Йорк, 1962); і Wilen, S.H. Таблиці поділяючих агентів і оптичних дозволів с. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Іллінойс, 1972).

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

10 "група, що відходить, або атом" є будь-якою групою або атомом, які в умовах реакції відщеплюються від вихідного матеріалу, промотуючи реакцію на заданому центрі. Придатними прикладами таких груп, якщо не зазначено інше, є атоми галогенів, мезилокси, п-нітробензолсульфонілокси й тозилоксигрупи.

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

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

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

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

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

45 "Сульфоніл" стосується груп: -S(O₂)-H, -S(O₂)- (необов'язково заміщений алкіл), -S(O₂)- (необов'язково заміщений аміно), -S(O₂)- (необов'язково заміщений арил), -S(O₂)- (необов'язково заміщений гетероарил) і -S(O₂)- (необов'язково заміщений гетероциклоалкіл).

"Сульфонамідил" або "сульфонамід" стосується радикалу -S(=O)₂-NRR, де кожний R незалежно вибраний із групи, що складає з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу (пов'язаного через кільцевий вуглець) і гетероалициклілу (пов'язаного через кільцевий вуглець).
50 Групи R в -NRR радикала -S(=O)₂-NRR можуть бути необов'язково взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, з утворенням 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця. У деяких варіантах втілення винаходу він є C₁-C₁₀сульфонамід, де кожний R у сульфонаміді містить 1 вуглець, 2 вуглеці, 3 вуглеці або 4 вуглеці в цілому. Сульфонамідогрупа є необов'язково заміщеною одним або
55 більше замісників, описаних для алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, відповідно.

"Сульфоксил" стосується радикалу -S(=O)₂OH.

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

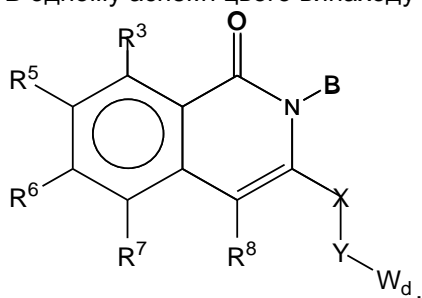
Якщо групи, що заміщають, зазначені у вигляді своїх звичайних хімічних формул, записаних зліва направо, вони рівною мірою охоплюють хімічно ідентичні замінники, які можуть виходити при записі цієї структури справа наліво, напр., $-\text{CH}_2\text{O}-$ є еквівалентом $-\text{OCH}_2-$.

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

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

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

В одному аспекті цього винаходу представлено сполуку формули I:

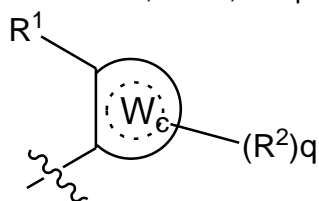


Формула I

або її стереоізмери або фармацевтично прийнятна сіль, де

W_d є гетероциклоалкілом, арилом або гетероарилом;

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



Формула II

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

q є цілим числом з 0, 1, 2, 3 або 4;

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

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

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

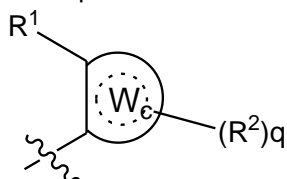
R^2 є алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідрокси, нітро, фосфатом, сечовиною або карбонатом;

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

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

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

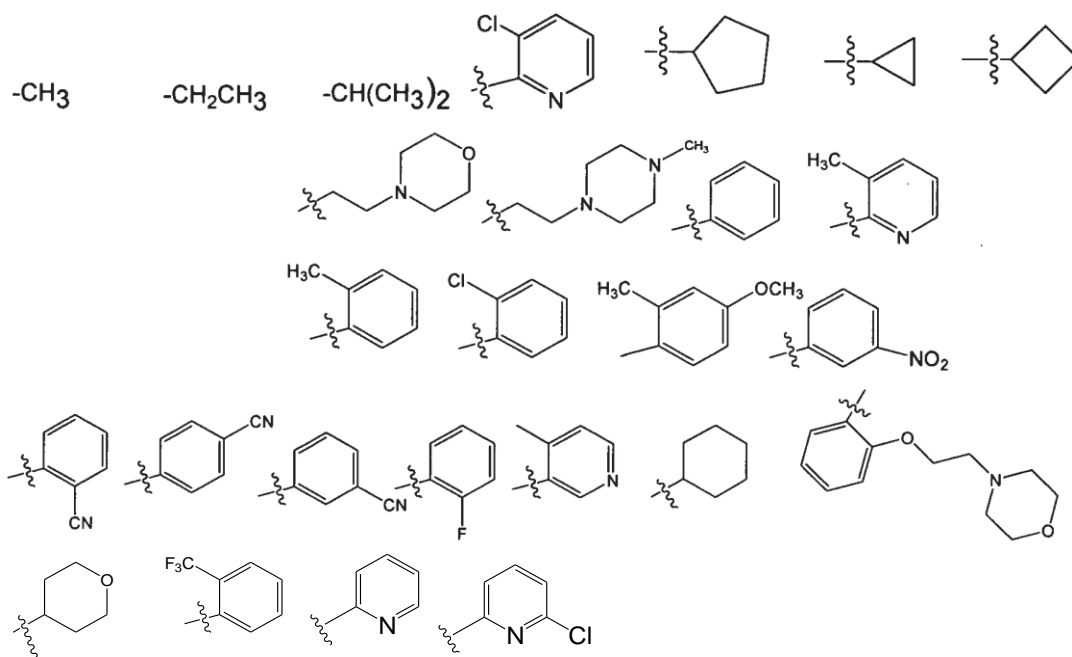
У деяких варіантах втілення винаходу В є незаміщеним або заміщеним алкілом, включаючи, не обмежуючись, $-(CH_2)_2-NR^aR^a$, де кожний R^a незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклоалкілом, гетероциклоалкілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом,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

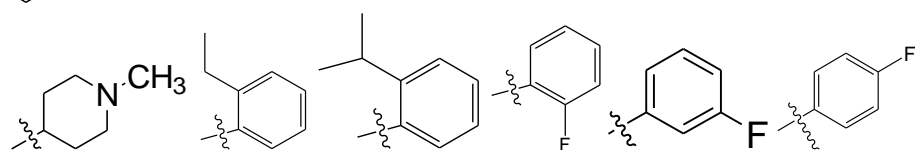
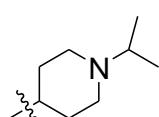
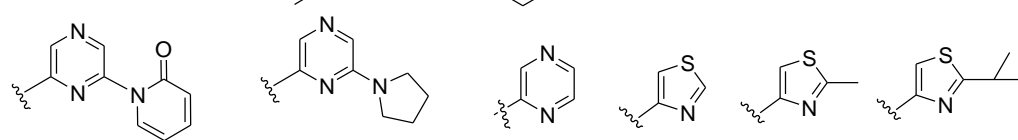
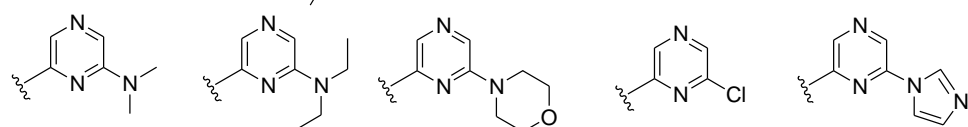
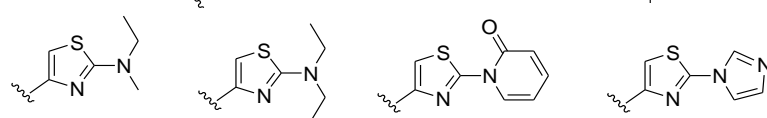
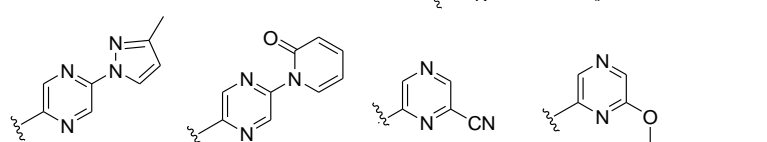
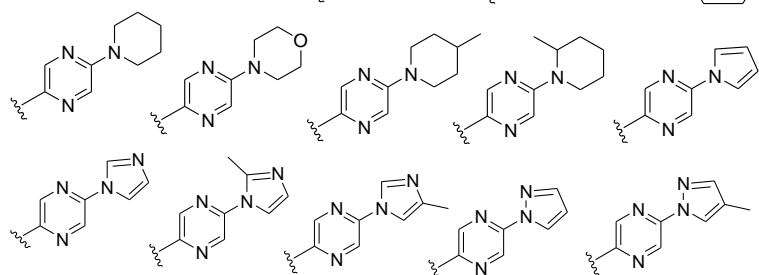
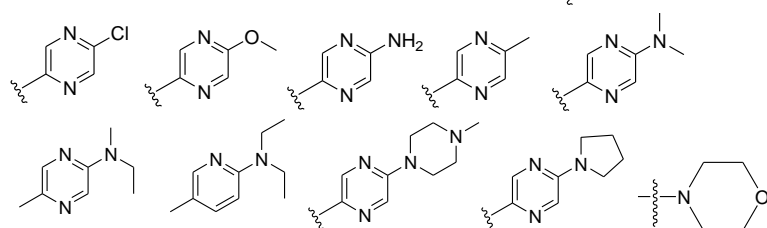
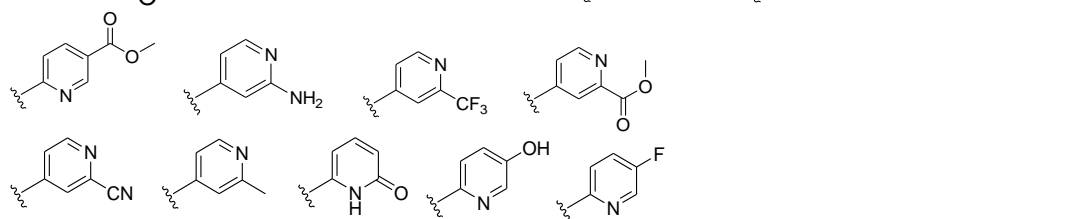
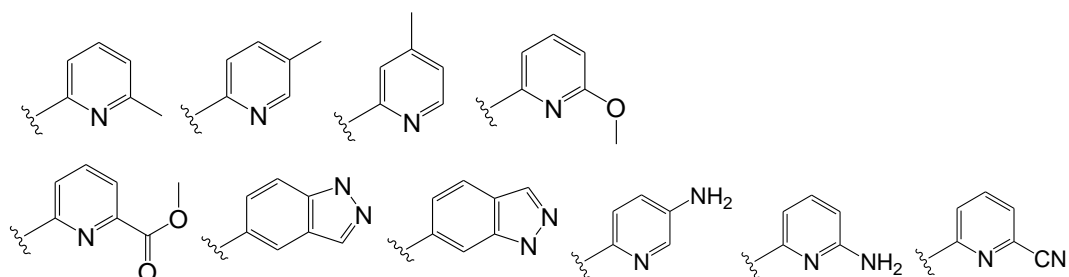


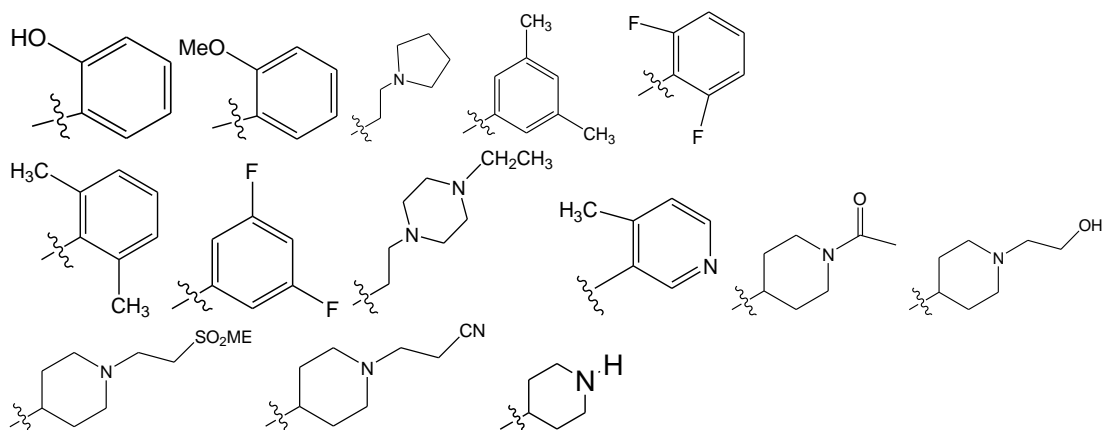
Формула II

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

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







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

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

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

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

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

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

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

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо R^2 є алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом або гідрокси, то він є заміщеним фосфатом або заміщеним сечовиною, або заміщеним карбонатом.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо R^2 є алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом або сульфонамідом, то він є заміщеним одним або більше алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом, сульфонамідом, гало, ціано, гідрокси або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкокси, амідом, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл або сульфоніламідом можуть бути заміщеними.

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

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

У деяких варіантах втілення винаходу R^3 вибраний із групи, що складається із ціано, гідрокси й нітро. У деяких варіантах втілення винаходу, якщо R^3 є алкілом, то R^3 є метилом, етилом, пропілом, ізопропілом, н-бутилом, трет-бутилом, втор-бутилом, пентилом, гексилом або гептилом. У деяких варіантах втілення винаходу R^3 є -CF₃, -CH₂F або -CHF₂.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо R^3 є алкілом, алкенілом, алкінілом, арилом, гетероарилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, алкокси, амідом, аміно, ацилом, ацилокси, алкоксикарбонілом або сульфонамідом, то він є заміщеним одним або більше з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, алкокси, амідом, аміно, ацилу, ацилокси, алкоксикарбонілу, сульфонамідом, гало, ціано, гідрокси або нітро, де кожний алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкокси, амідом, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл або сульфоніламідом можуть бути заміщеними.

У деяких варіантах сполуки формули I, R^5 є воднем, незаміщеним або заміщеним алкілом (включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений C₁-C₄алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу R^5 є незаміщеним або заміщеним алкенілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений C₂-C₅алкеніл. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 є незаміщеним або заміщеним алкінілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений C₂-C₅алкініл. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 є незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, включаючи, але не обмежуючись, незаміщений або заміщений C₃-C₅циклоалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 є незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 є незаміщеним або заміщеним гетероалкілом, включаючи, не обмежуючись, незаміщений або заміщений C₁-C₄гетероалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 є незаміщеним або заміщеним алкокси, включаючи, не обмежуючись, незаміщений або заміщений C₁-C₄алкокси. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 є

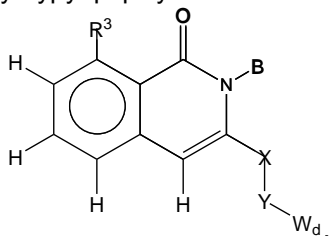
деяких варіантах втілення винаходу R^7 є незаміщеним або заміщеним ацилом, незаміщеним або заміщеним ацилокси, незаміщеним або заміщеним C_1 - C_4 ацилокси, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом, незаміщеним або заміщеним сульфонамідо, або незаміщеним або заміщеним C_1 - C_4 сульфонамідо. У деяких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

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

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

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

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



Формула I-1.

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

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

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

У цьому винаході представлені також сполуки формули I, де R^9 є воднем, а X є $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ або $-CH(CH_2CH_3)-$. В інших варіантах втілення винаходу X є $-(CH(R^9))_2$, R^9 не є воднем, і z є цілим числом, рівним 1. Якщо X є $-CH(R^9)-$ і R^9 не є воднем, то сполука може перебувати в (S)- або (R)-стереохімічній конфігурації щодо вуглецю X . У деяких варіантах втілення винаходу сполука є рацемічною сумішшю (S)- і (R)-ізомерів щодо вуглецю X . В інших варіантах цього винаходу представлена суміш сполук формули I, де окремі сполуки в суміші існують переважно в (S)- або (R)-ізомерній конфігурації. Наприклад, суміш сполук має (S)-енантіомерну чистоту більш ніж близько 55, близько 60, близько 65, близько 70, близько 75, близько 80, близько 85, близько 90, близько 95, близько 96, близько 97, близько 98, близько 99, близько 99,5 % або більше, щодо вуглецю X . В інших варіантах втілення винаходу суміш сполук має (S)-енантіомерну чистоту приблизно від 55 до близько 99,5, приблизно від 60 до близько 99,5, приблизно від 65 до близько 99,5, приблизно від 70 до близько 99,5, приблизно від 75 до близько 99,5, приблизно від 80 до близько 99,5, приблизно від 85 до близько 99,5, приблизно від 90 до близько 99,5, приблизно від 95 до близько 99,5, приблизно від 96 до близько 99,5, приблизно від 97 до близько 99,5, приблизно від 98 до близько 99,5, приблизно від 99 до близько 99,5 %, або більше.

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

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

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

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

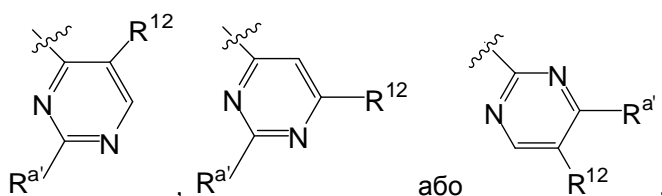
У деяких варіантах сполуки формули I, Y відсутній. У деяких варіантах втілення винаходу Y є $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{R}^9)_2-$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

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

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

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

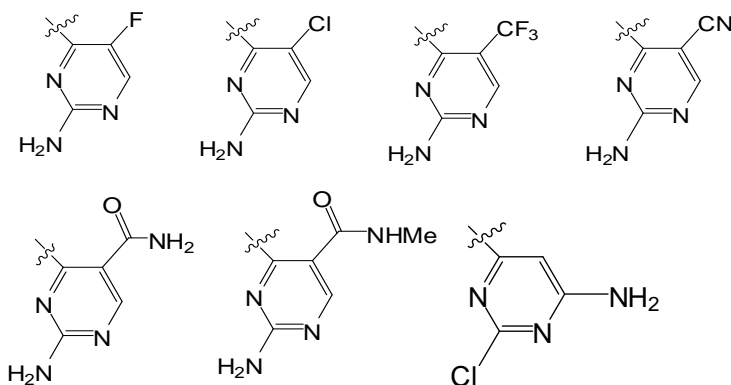
У деяких варіантах втілення винаходу W_d є моноциклічним гетероарилом наступної формули:

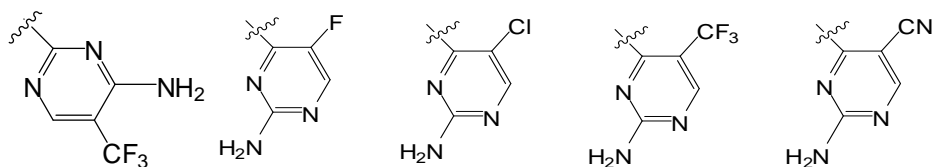


де R^a' є воднем, гало, фосфатом, сечовиною, карбонатом, незаміщеним або заміщеним аміно, незаміщеним або заміщеним алкілом, незаміщеним або заміщеним алкенілом, незаміщеним або заміщеним алкінілом, незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, незаміщеним або заміщеним гетероалкілом або незаміщеним або заміщеним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

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

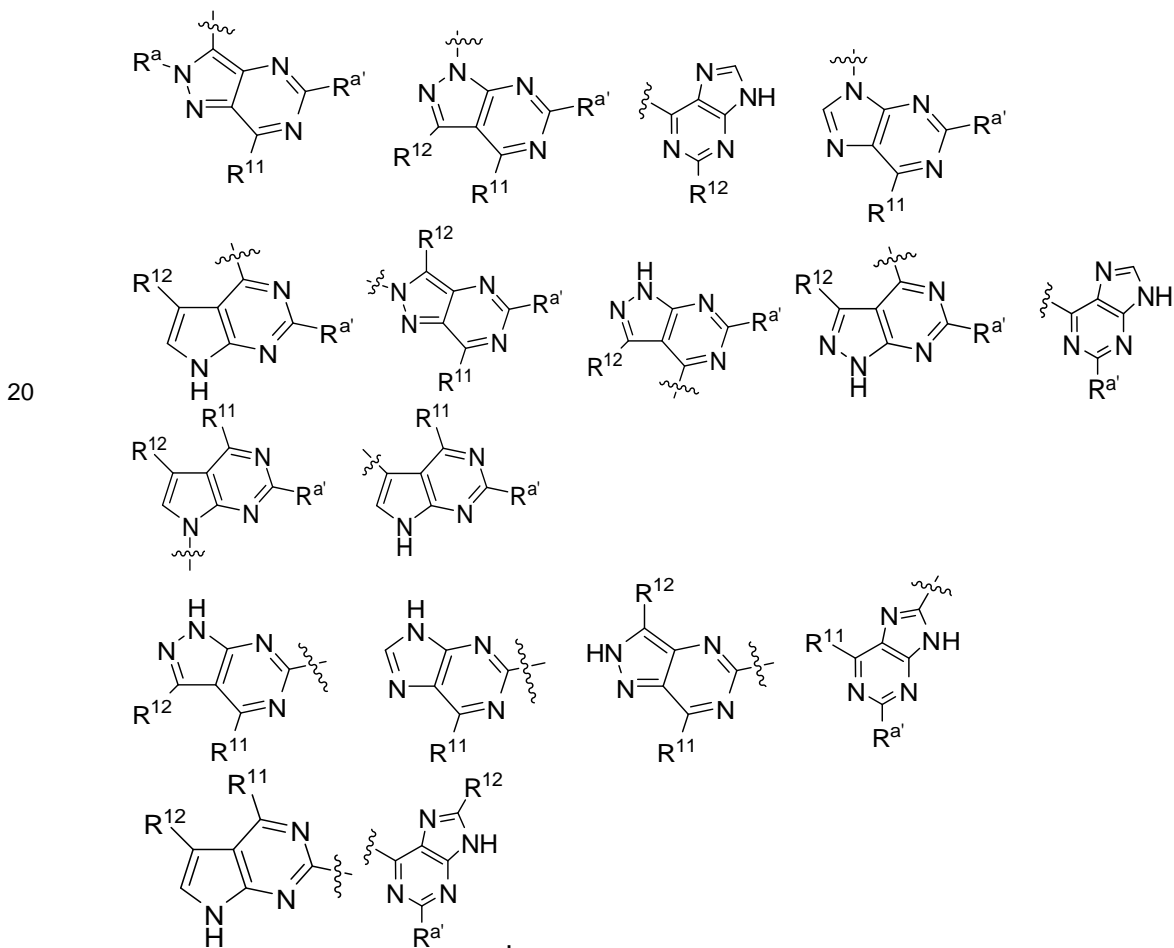
У цьому винаході представлений моноциклічний гетероарил W_d , включаючи, не обмежуючись, одну з наступних формул:





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

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



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

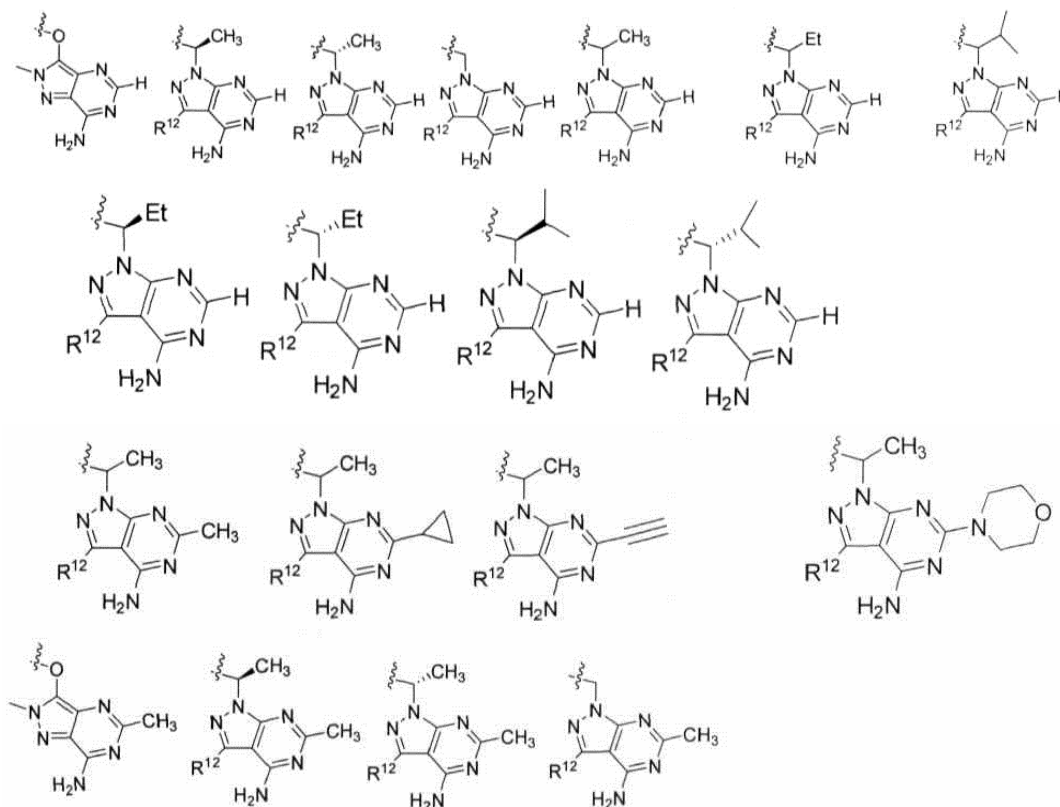
R^{11} є воднем, незаміщеним або заміщеним алкілом, гало (який включає -I, -F, -Cl або -Br), незаміщеним або заміщеним аміно, незаміщеним або заміщеним амідом, гідрокси або незаміщеним або заміщеним алкокси, фосфатом, незаміщеною або заміщеною сечовиною або карбонатом; i

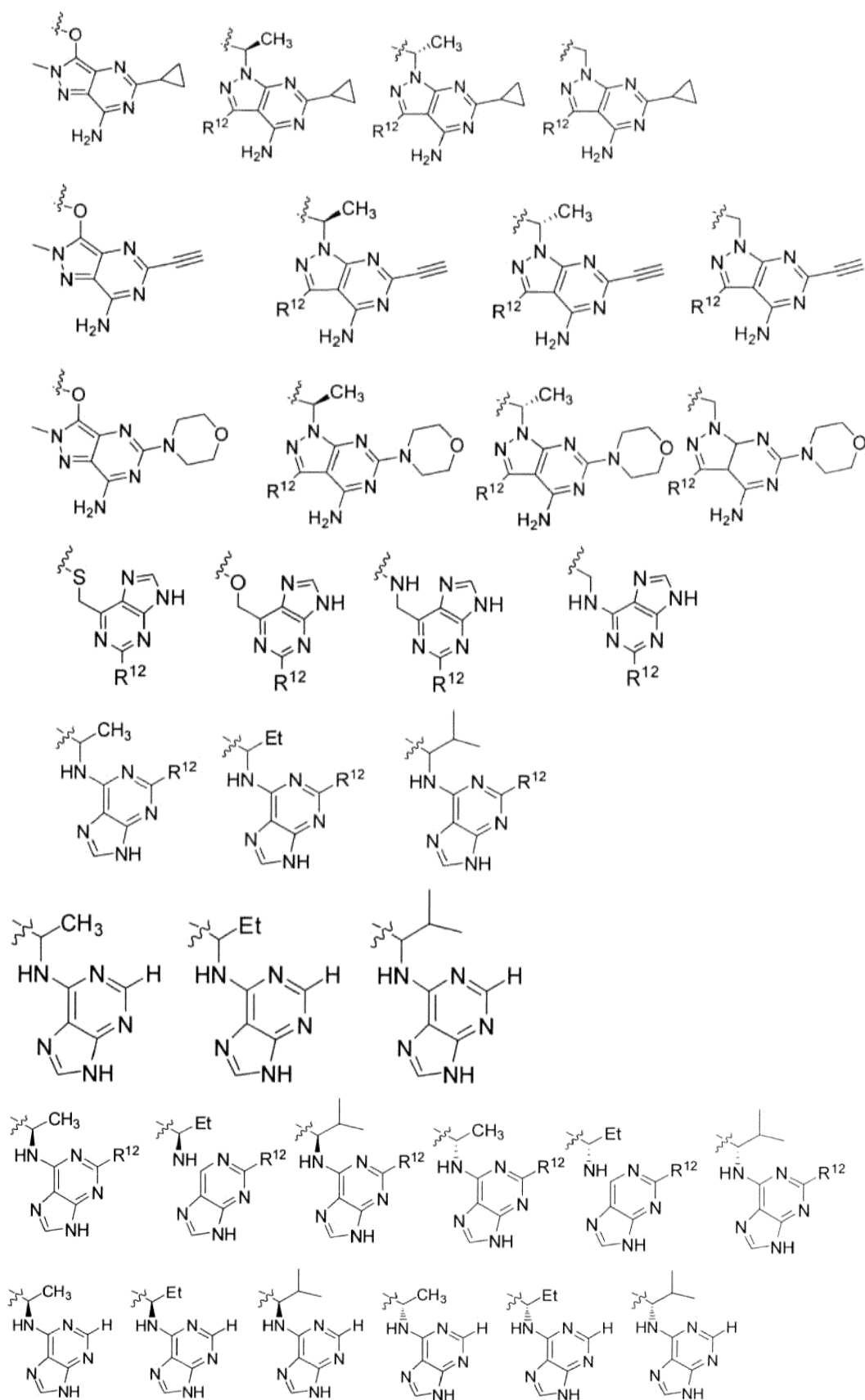
5 R^{12} є H, незаміщеним або заміщеним алкілом, незаміщеним або заміщеним ціано, незаміщеним або заміщеним алкінілом, незаміщеним або заміщеним алкенілом, гало, незаміщеним або заміщеним арилом, незаміщеним або заміщеним гетероарилом, незаміщеним або заміщеним гетероциклоалкілом, незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, незаміщеним або заміщеним аміно, карбоною кислотою, незаміщеним або заміщеним алкоксикарбонілом, 10 незаміщеним або заміщеним амідом, незаміщеним або заміщеним ацилом або незаміщеним або заміщеним сульфонамідом.

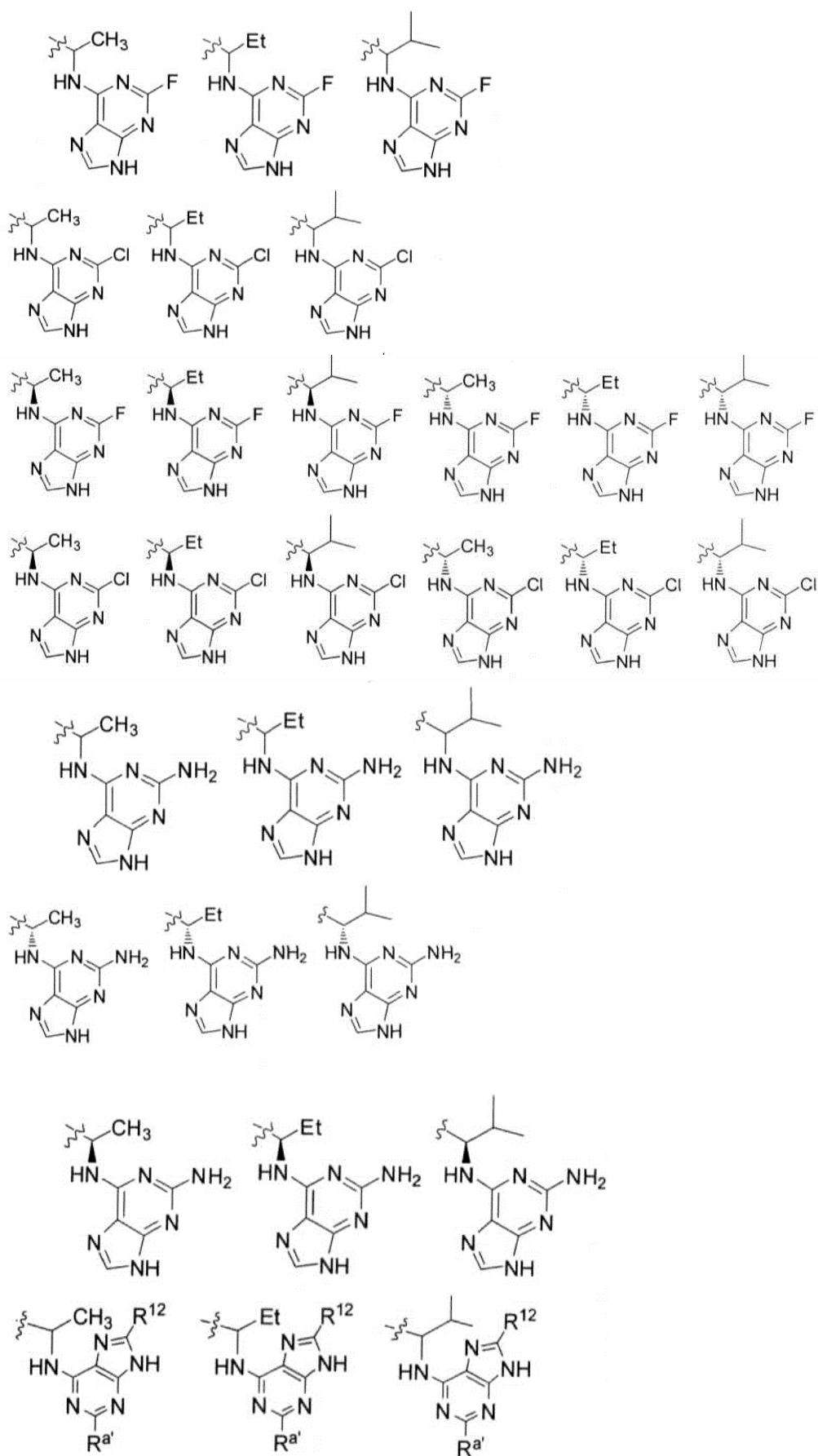
У деяких варіантах W_d сполук формули I, де R^{a1} є алкілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероалкілом або гетероциклоалкілом, він є заміщеним фосфатом, сечовиною або карбонатом.

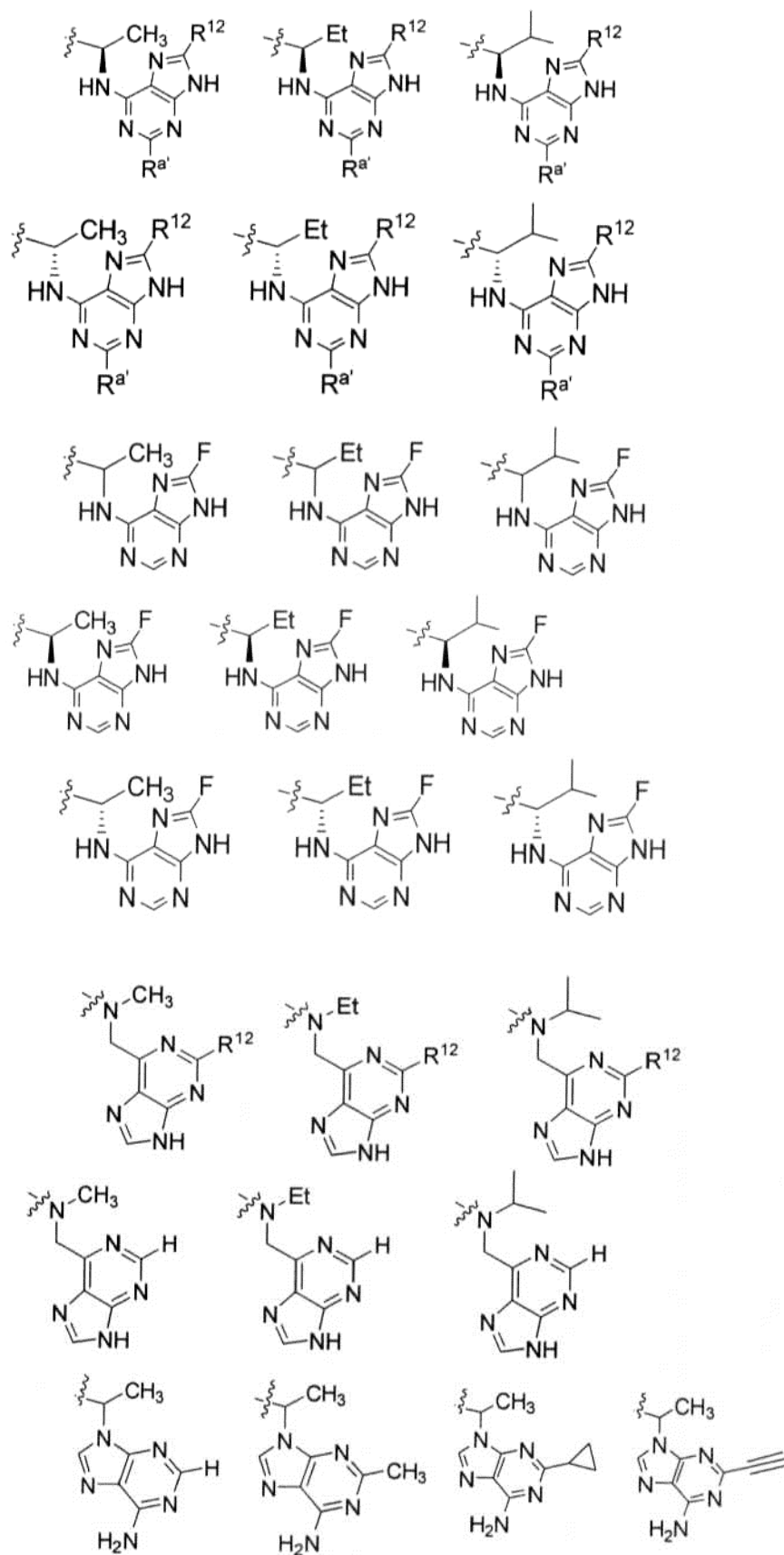
У деяких варіантах W_d сполук формули I, де R^{11} є алкілом, аміно, амідом, гідрокси або 15 алкокси, він є заміщеним фосфатом, сечовиною або карбонатом.

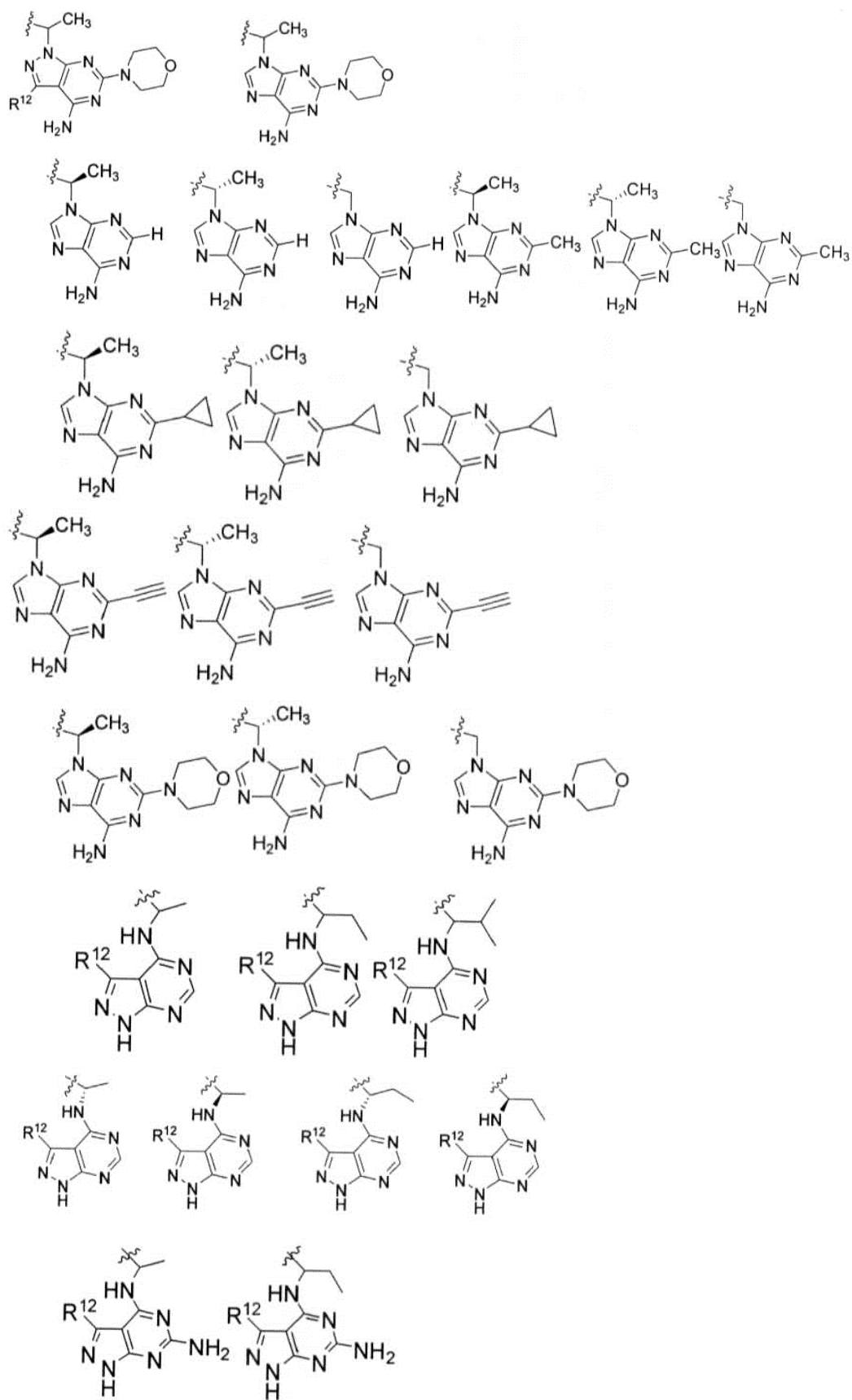
У деяких варіантах сполук формули I, -X-Y- W_d є однією з наступних груп:

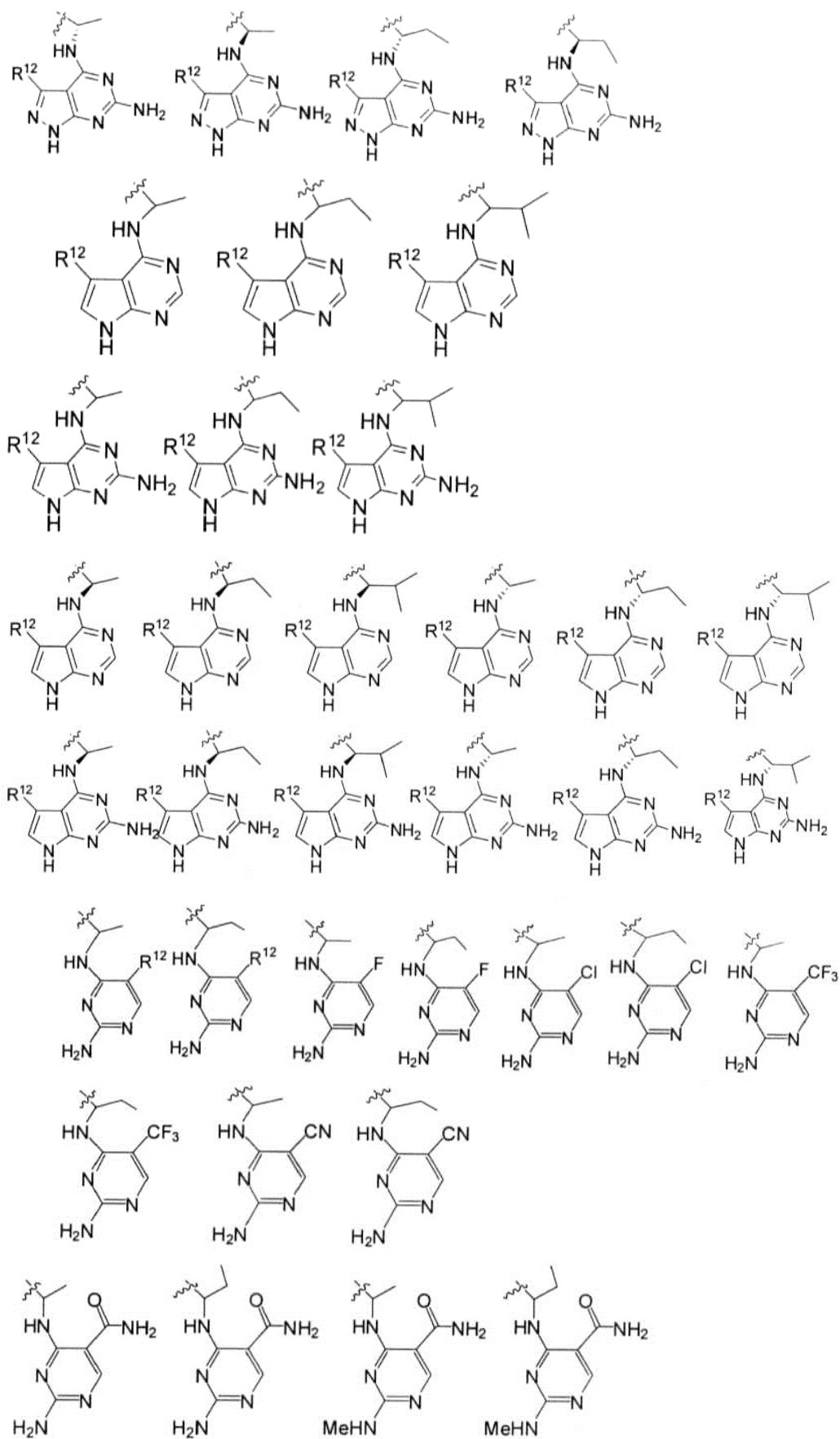


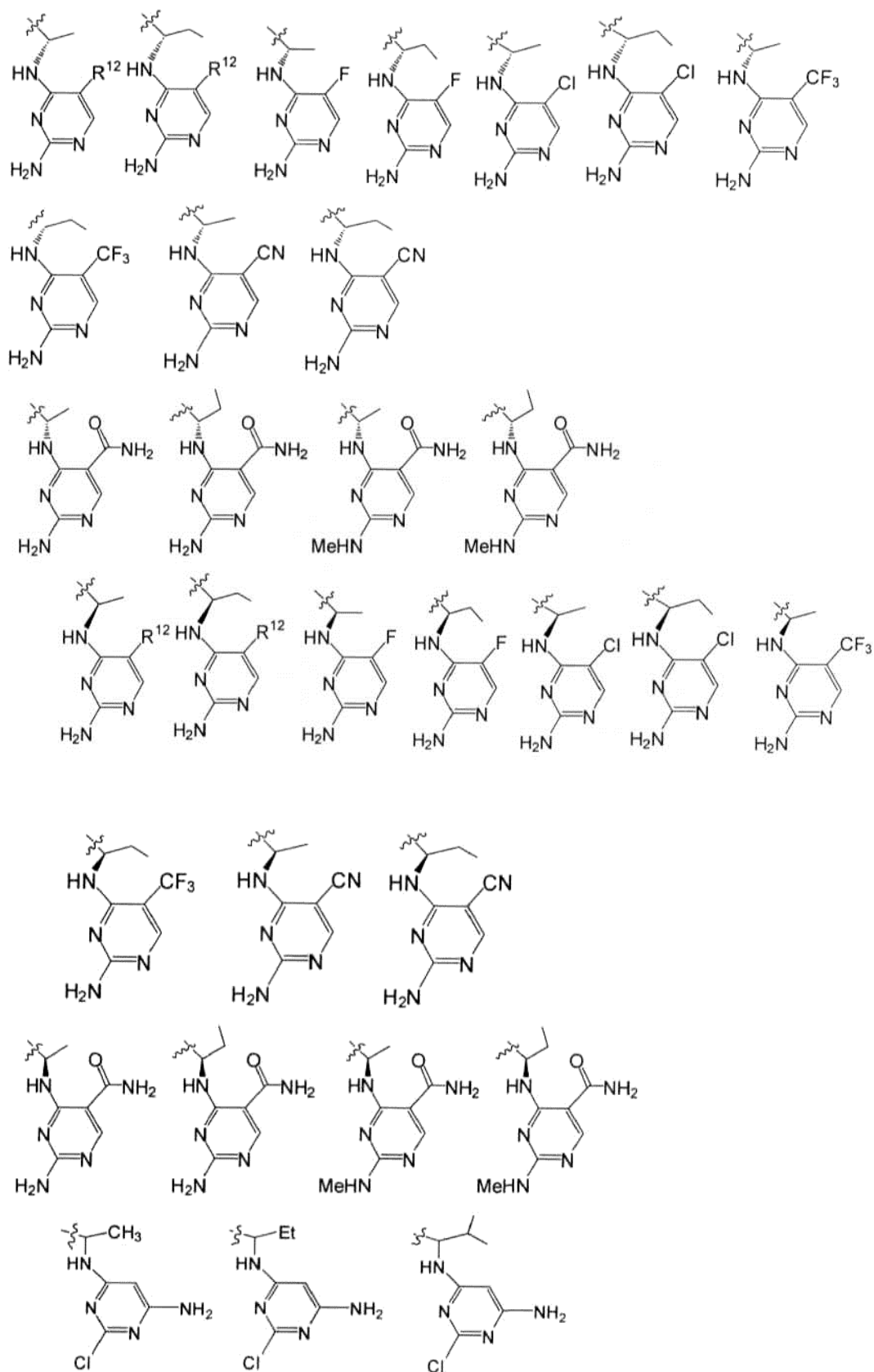


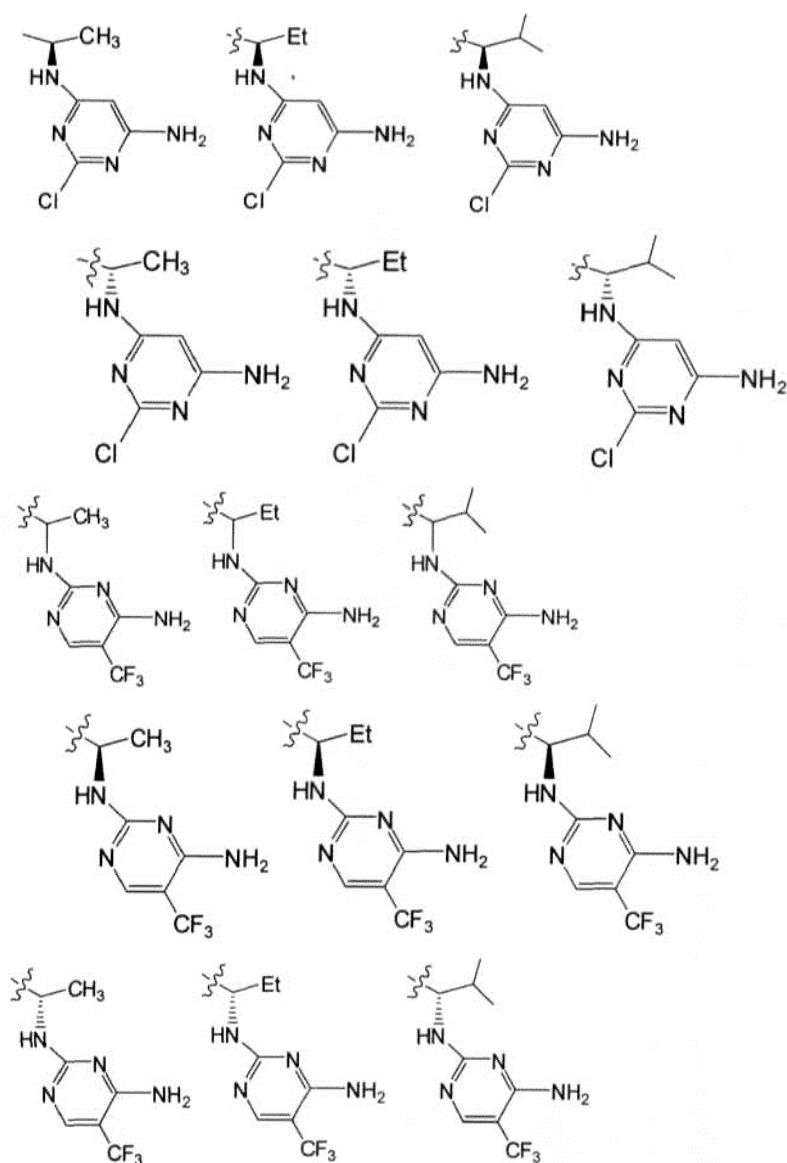










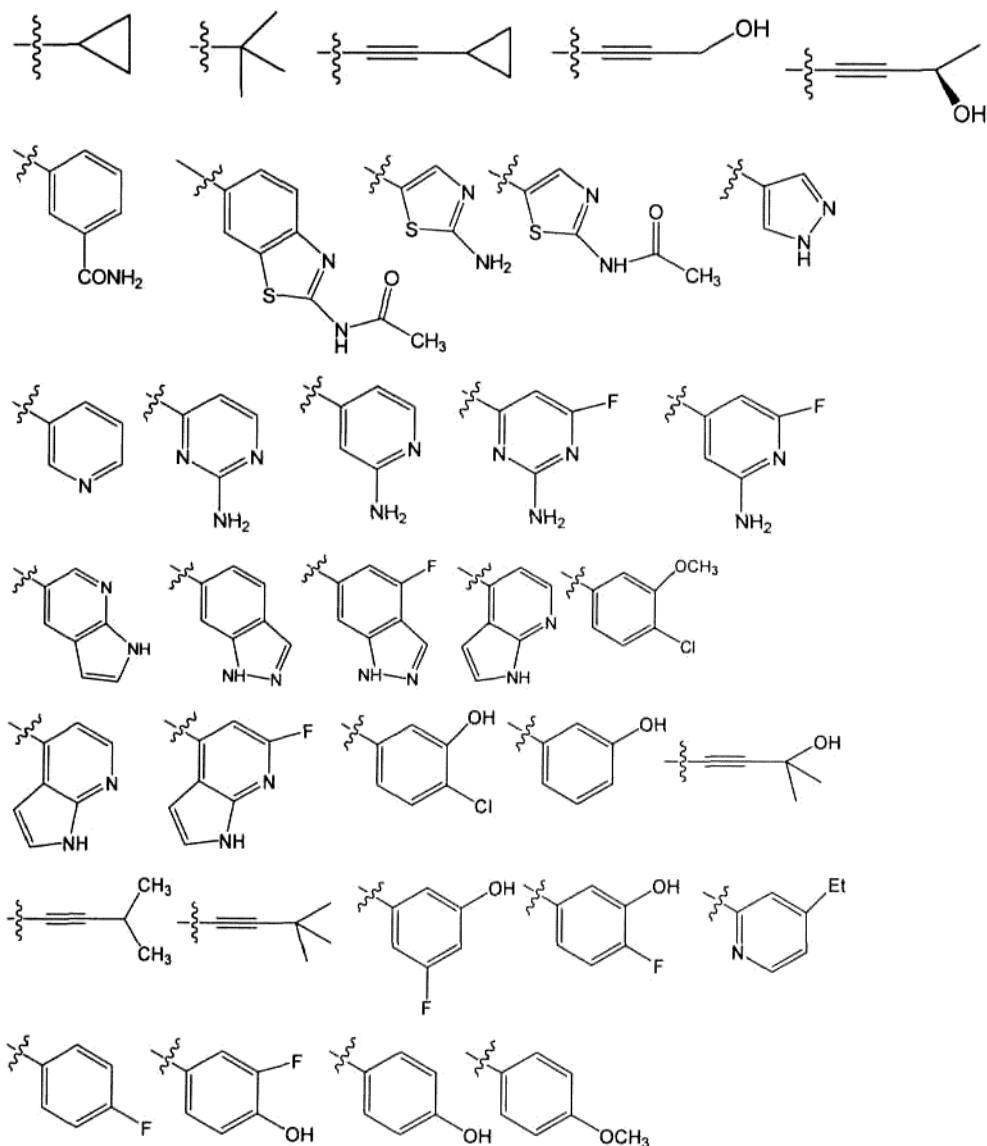


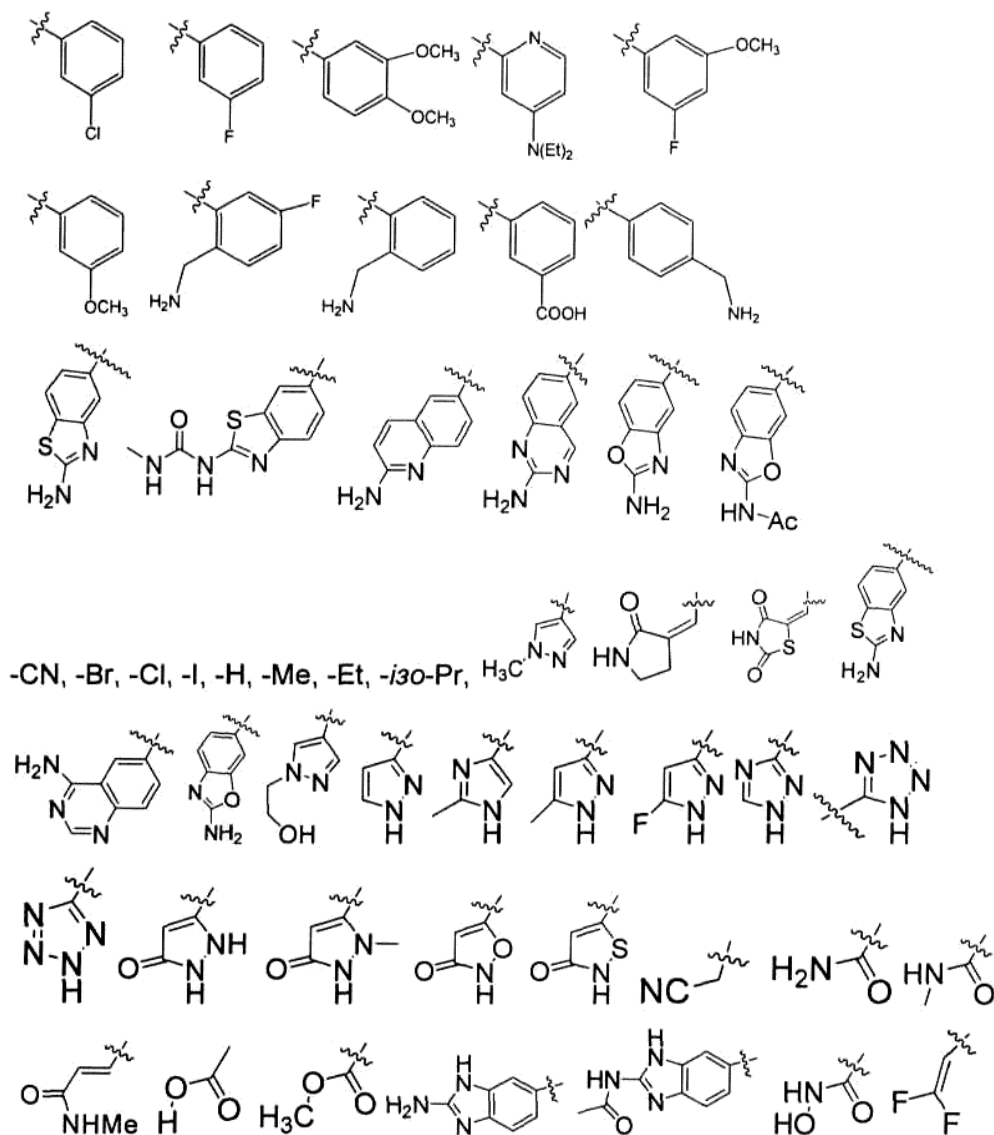
У деяких варіантах сполуки формули I, R^{12} є членом, вибраним із групи, що складається з водню, ціано, гало, незаміщеного або заміщеного алкілу, незаміщеного або заміщеного алкінілу й незаміщеного або заміщеного алкенілу. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} є незаміщеним або заміщеним арилом.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

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

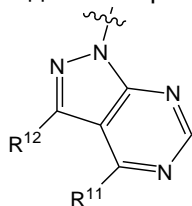
У деяких варіантах втілення винаходу, якщо R^{12} є алкілом, алкінілом, алкенілом, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, циклоалкілом, алкоксикарбонілом, амідом, ацилокси, ацилом або сульфонамідом, то він є заміщеним одним або більше алкілом, гетероалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом,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

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





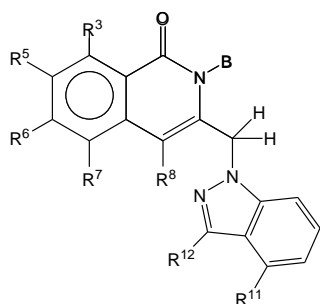
У деяких варіантах сполуки формули I, W_d є піразолопіримідином формули III:



Формула III

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

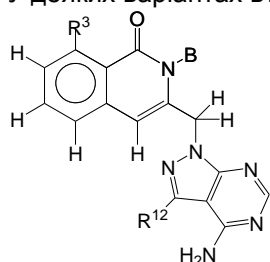
У деяких варіантах втілення цього винаходу сполука формули I є сполукою, що має структуру формули IV:



Формула IV

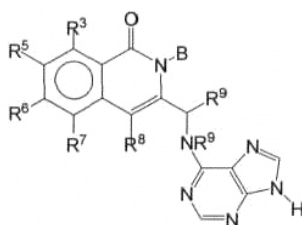
У деяких варіантах сполука формули IV, R¹¹ є H, алкілом, гало, аміно, амідом, гідрокси або алкокси, і R¹² є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом. В іншому варіанті втілення винаходу R¹¹ є аміно, і R¹² є алкілом, алкенілом, гетероарилом, арилом або гетероциклоалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу R¹¹ є аміно, і R¹² є ціано, аміно, карбоною кислотою, алкоксикарбонілом або амідом.

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

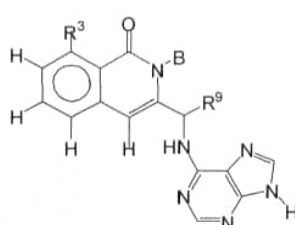


Формула IV-A

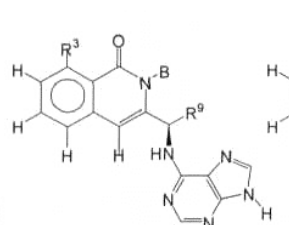
У цьому винаході представлені також сполуки формули I, що мають структуру формул V, V-A1, V-A2, V-B, VI, VI-A, VII-A1, VII-A2, VIII-A1, VIII-A2, IX-A1, IX-A2, X-A1, X-A2, XI-A1, XI-A2, XII-A, XII-A1, XII-A2, XIII-A, XIII-A1, XIII-A2, XIV-A, XIV-A1, XIV-A2, XV-A, XV-A1, XV-A2, XVI-A, XVI-A1, XVI-A2, XVII-A,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



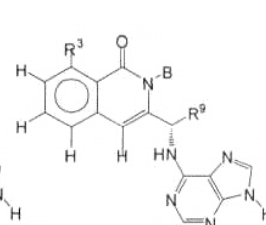
Формула V



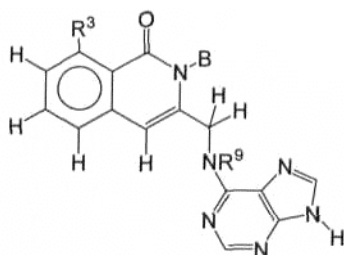
Формула V-A



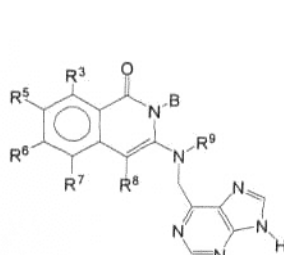
Формула V-A1



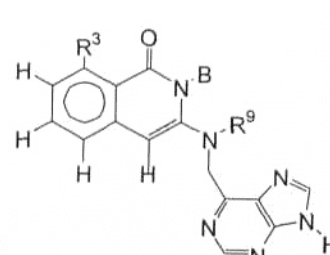
Формула V-A2



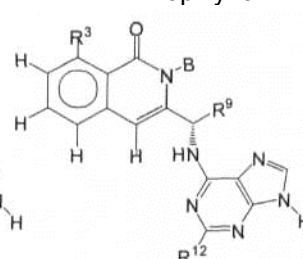
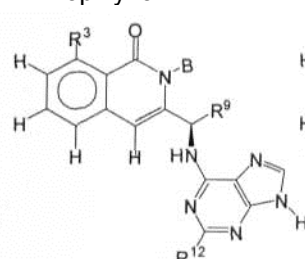
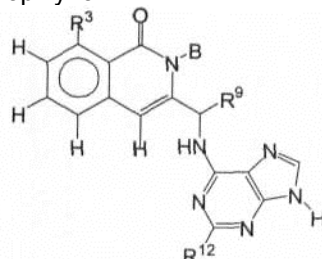
Формула V-B



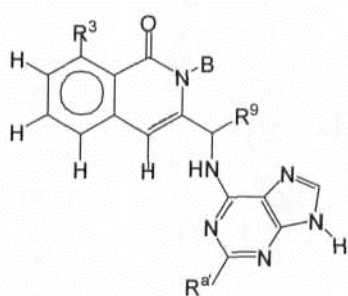
Формула VI



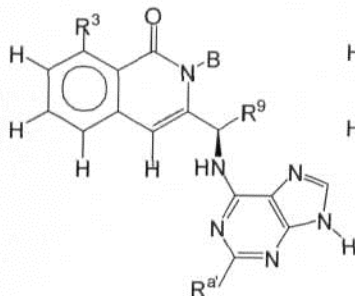
Формула VI-A



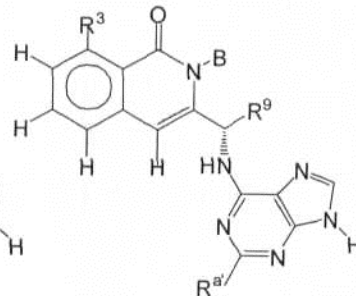
Формула VII-A



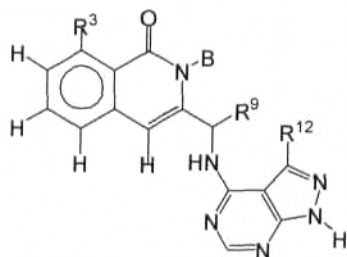
Формула VII-A1



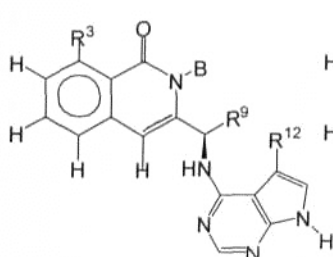
Формула VII-A2



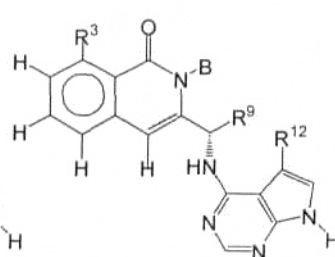
Формула VIII-A



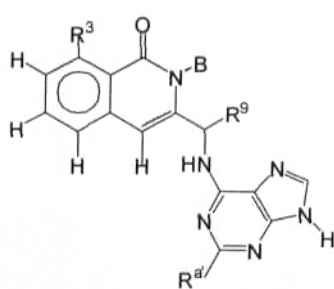
Формула VIII-A1



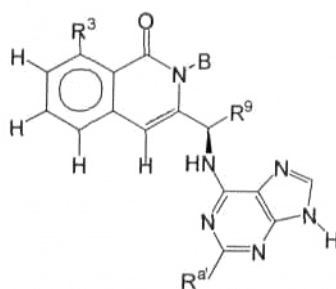
Формула VIII-A2



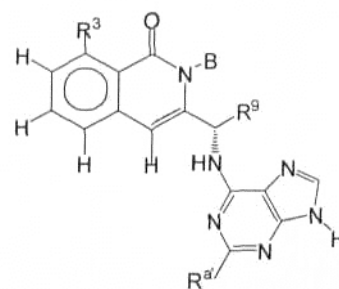
Формула IX-A



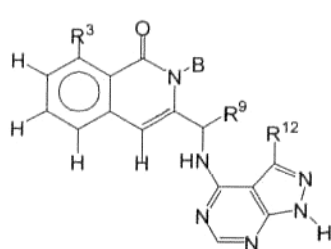
Формула IX-A1



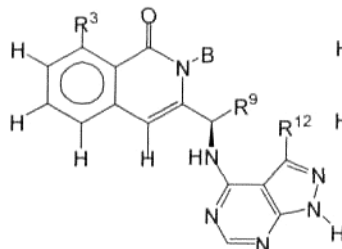
Формула IX-A2



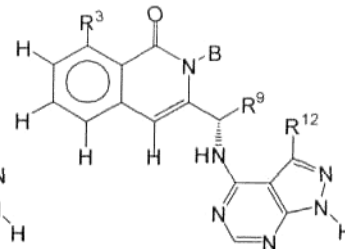
Формула X-A



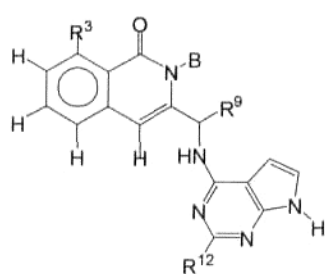
Формула X-A1



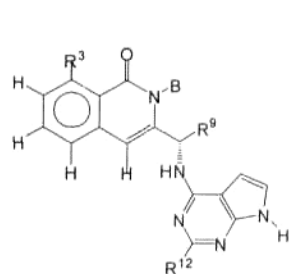
Формула X-A2



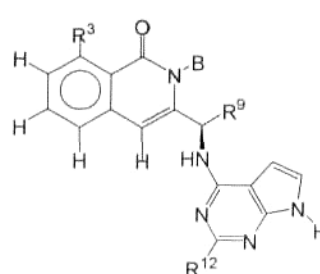
Формула XI-A



Формула XI-A1



Формула XI-A2



Формула XII-A

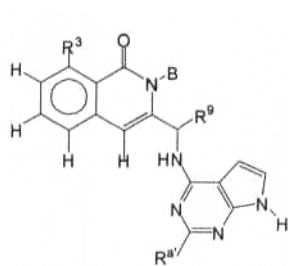


Формула XII-A1

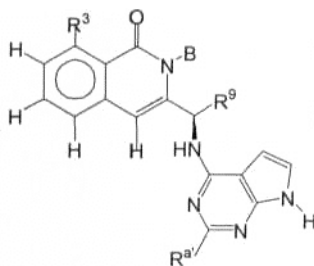


Формула XII-A2

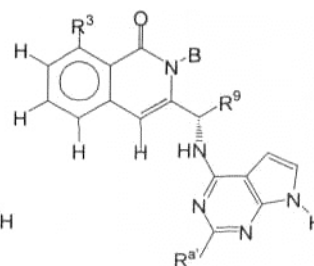




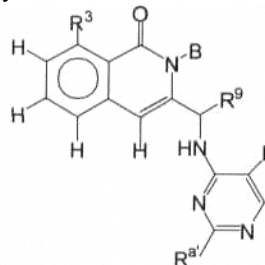
Формула XIII-A



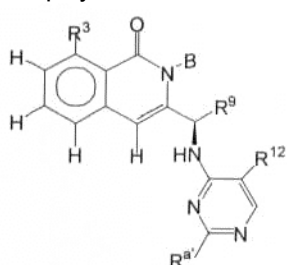
Формула XIII-A1



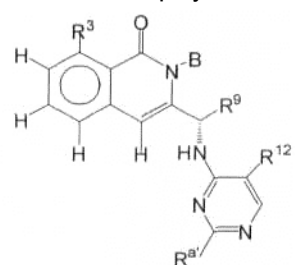
Формула XIII-A2



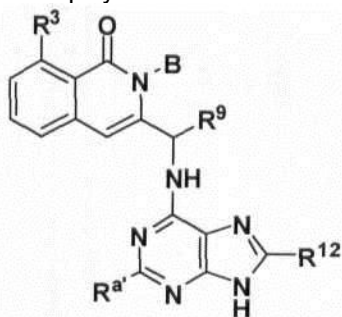
Формула XIV-A



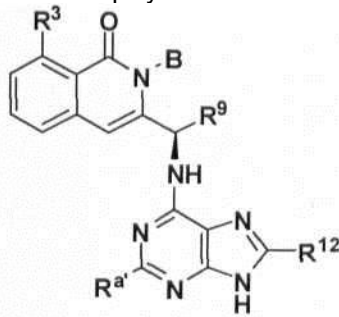
Формула XIV-A1



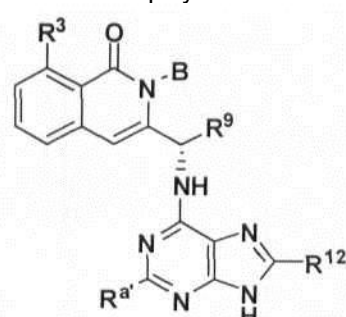
Формула XIV-A2



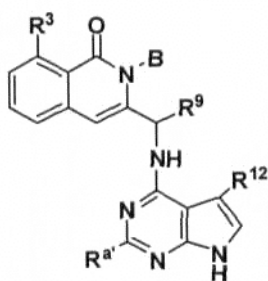
Формула XV-A



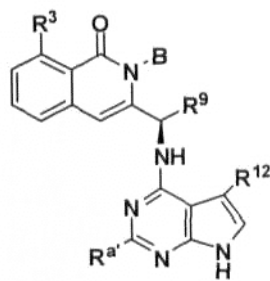
Формула XV-A1



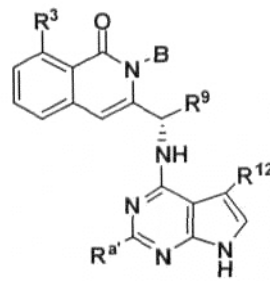
Формула XV-A2



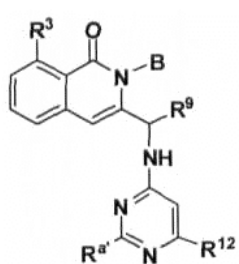
Формула XVI-A



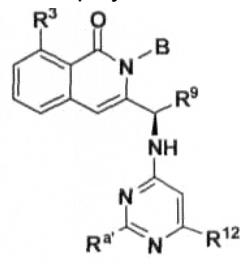
Формула XVI-A1



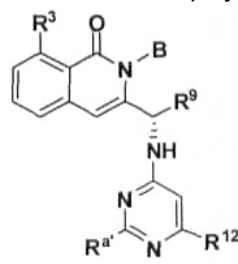
Формула XVI-A2



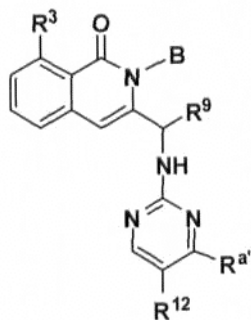
Формула XVI 1-A



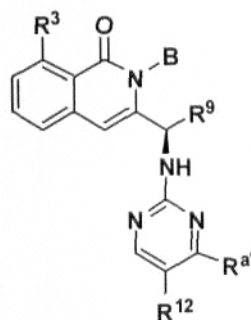
Формула XVII-A1



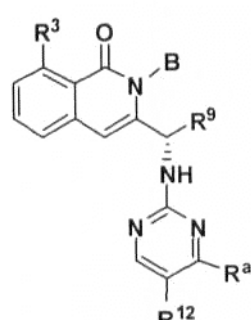
Формула XVII-A2



Формула XVI11-A



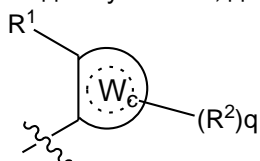
Формула XVIII-A1



Формула XVIII-A2

Будь-які з описаних елементів і їхніх замінників у сполуках формули I можуть використовуватися в будь-яких комбінаціях.

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



5

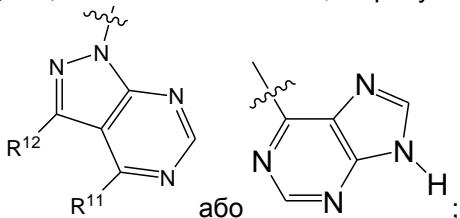
Формула II

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

10

В іншому аспекті, для сполук формули I, R_3 є H, CH_3 , CF_3 , Cl або F; B є групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, R^1 є H, -F, -Cl, -CN, - CH_3 , ізопропілом, - CF_3 , - OCH_3 , нітро або фосфатом; R^2 є гало, гідрокси, ціано або нітро; q дорівнює 0, 1 або 2; R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є H; X відсутній або є $(CH_2)_2$; z дорівнює 1; Y відсутній або є - $N(R^9)$ -; R^9 є воднем, метилом або етилом; є присутнім щонайменше один з X і Y; W_d є:

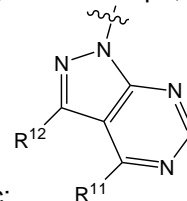
15



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

20

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



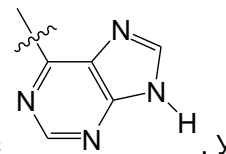
25

1 або 2; X є $(CH_2)_z$; z дорівнює 1; R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є H; Y відсутній і W_d є:

R^{11} є аміно; і R^{12} є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом.

30

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

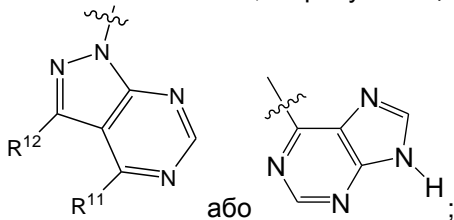


$X \in (CH_2)_2$; z дорівнює 1; $Y \in -N(R^9)-$; R^9 є воднем, метилом або етилом; і W_d є деяких варіантах втілення винаходу $Y \in -NH-$.

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

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

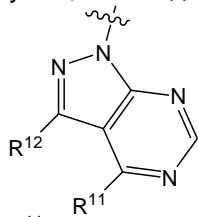
- 10 В іншому аспекті для сполук формули I, R_3 є арилом, гетероарилом, H, CH_3 , CF_3 , Cl або F; B є алкілом або групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, R^1 є H, -F, -Cl, -CN, - CH_3 , ізопропілом, - CF_3 , - OCH_3 , нітро або фосфатом; R^2 є гало, гідрокси, ціано, нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2; R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є H; X відсутній або є $(CH(R^9))_z$; z є цілим числом з 1, 2, 3 або 4; Y відсутній або є $-N(R^9)-$ або $-N(R^9)CH(R^9)-$; R^9 є воднем, метилом або етилом; є присутнім щонайменше один з X і Y;



W_d є:

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

- 20 В іншому аспекті для сполук формули I, R_3 є H, CH_3 , CF_3 , Cl або F; B є алкілом або групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, R^1 є H, -F, -Cl, -CN, - CH_3 , ізопропілом, - CF_3 , - OCH_3 , нітро або фосфатом; R^2 є гало, гідрокси, ціано, нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2; R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є H; X є $(CH(R^9))_z$; z є цілим числом, рівним 1; Y відсутній; R^9 є воднем, метилом або етилом; W_d є:

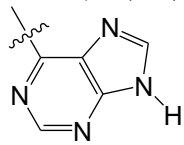


R^{11} є аміно; і R^{12} є H, алкілом, алкінілом, алкенілом, гало, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, циклоалкілом, ціано, аміно, карбоною кислотою, алкоксикарбонілом або амідом.

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

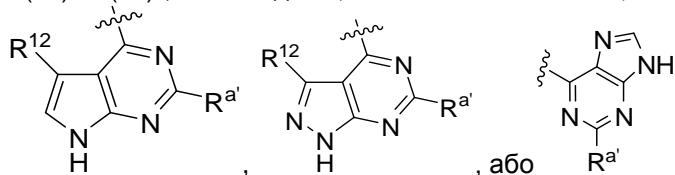
35 W_d є: . У деяких варіантах втілення винаходу, якщо X є присутнім, і Y є $-N(R^9)$, а W_d є пурином, то Y є -NH-.

В іншому аспекті, для сполук формули I, R_3 є арилом, гетероарилом, H, CH_3 , CF_3 , Cl або F; B є групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, R^1 є H, -F, -Cl, -CN, - CH_3 , ізопропілом, - CF_3 , - OCH_3 , нітро або фосфатом; R^2 є гало, гідрокси, ціано, нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2; R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є H; X відсутній; Y є - $N(R^9)CH(R^9)-$; R^9 є



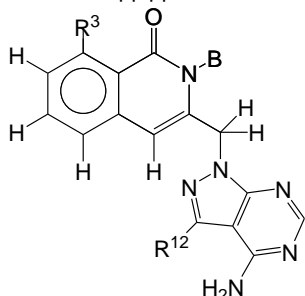
воднем, метилом або етилом; W_d є:

В іншому аспекті для сполук формули I, R_3 є арилом, гетероарилом, H, CH_3 , CF_3 , Cl або F; B є алкілом або групою формули II, що є арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом або циклоалкілом, R^1 є H, -F, -Cl, -CN, - CH_3 , ізопропілом, - CF_3 , - OCH_3 , нітро або фосфатом; R^2 є гало, гідрокси, ціано або нітро або фосфатом; q дорівнює 0, 1 або 2; R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є H; X відсутній або є $(CH(R^9))_z$; z є цілим числом з 1, 2, 3 або 4; Y відсутній або є - $N(R^9)-$ або - $N(R^9)CH(R^9)-$; R^9 є воднем, метилом або етилом; є присутнім щонайменше один з X і Y; W_d є:



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

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



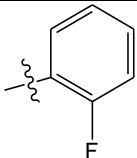
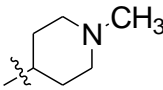
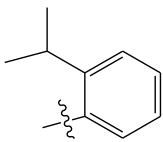
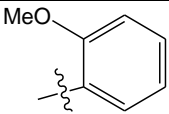
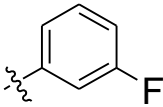
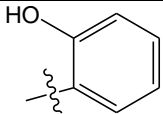
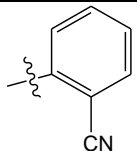
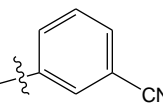
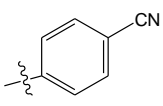
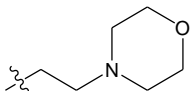
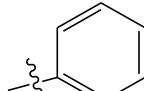
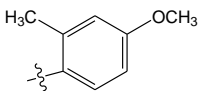
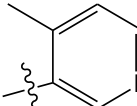
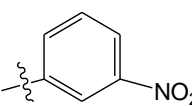
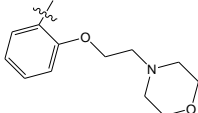
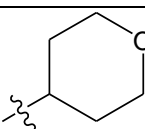
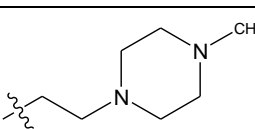
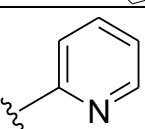
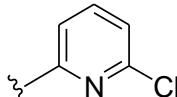
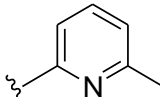
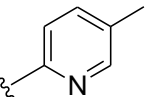
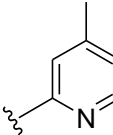
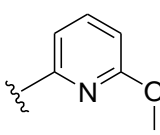
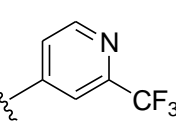
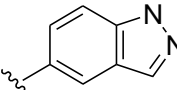
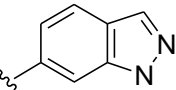
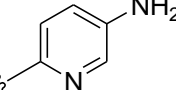
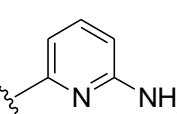
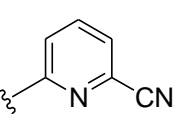
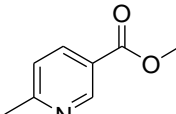
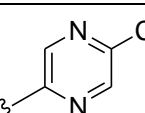
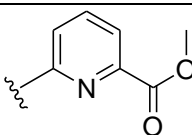
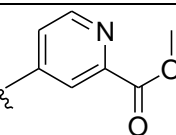
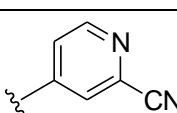
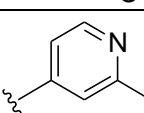
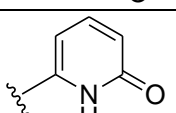
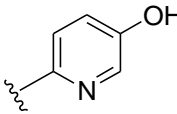
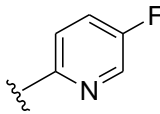
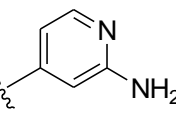
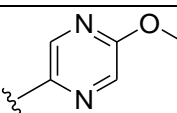
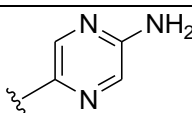
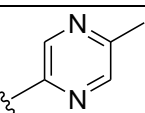
Формула IV-A

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

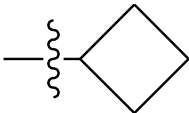
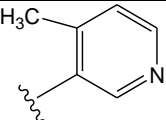
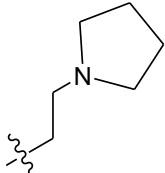
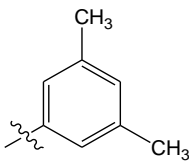
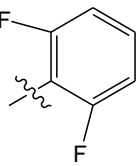
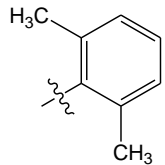
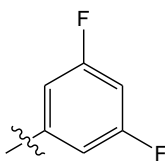
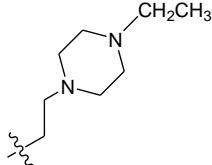
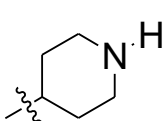
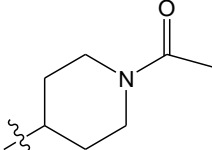
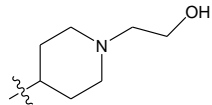
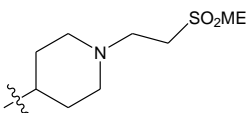
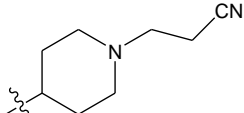
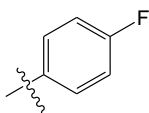
Таблиця 1

Ілюстративні групи B сполук формули I

№ підкласу	B	№ підкласу	B	№ підкласу	B
B-1		B-2		B-3	-CH(CH ₃) ₂
B-4		B-5		B-6	
B-7		B-8		B-9	

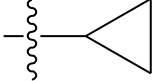

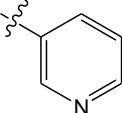
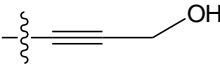
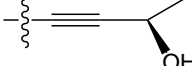
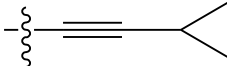
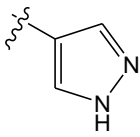
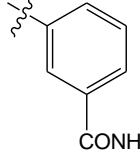
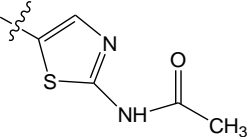
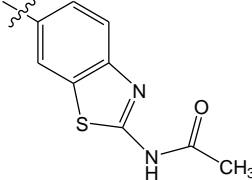
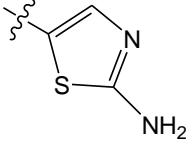
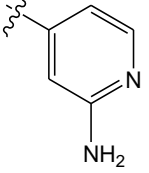
B-10		B-11		B-12	
B-13		B-14		B-15	
B-16		B-17		B-18	
B-19		B-20		B-21	
B-22		B-23		B-24	
B-25		B-26		B-27	
B-28		B-29		B-30	
B-31		B-32		B-33	
B-34		B-35		B-36	
B-37		B-38		B-39	
B-40		B-41		B-42	
B-43		B-44		B-45	
B-46		B-47		B-48	
B-49		B-50		B-51	

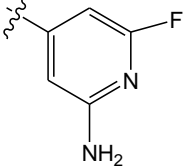
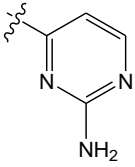
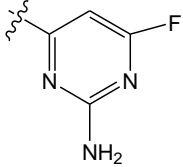
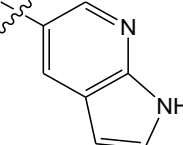
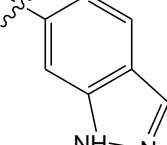
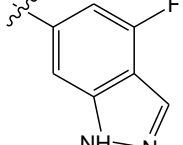
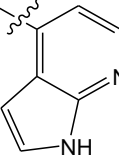
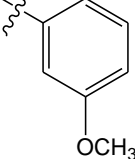
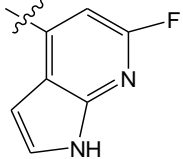
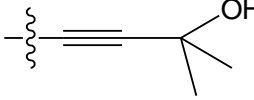
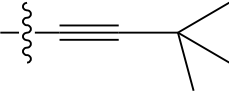
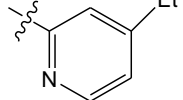
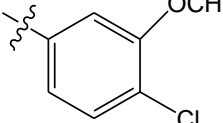
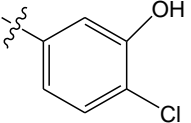
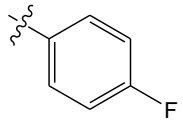
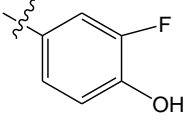
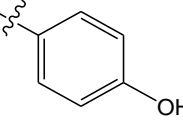
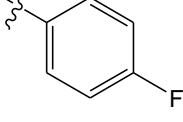
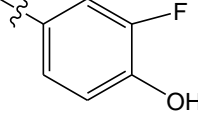
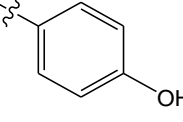
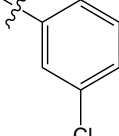
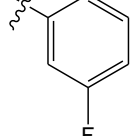
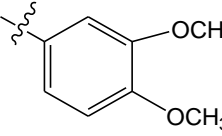
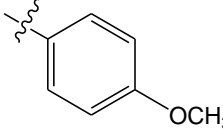
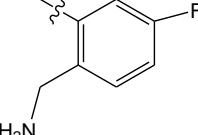
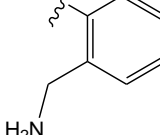
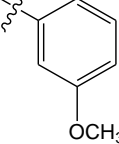
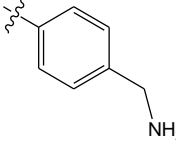
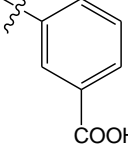
B-52		B-53		B-54	
B-55		B-56		B-57	
B-58		B-59		B-60	
B-61		B-62		B-63	
B-64		B-65		B-66	
B-67		B-68		B-69	
B-70		B-71		B-72	
B-73		B-74		B-75	
B-76		B-77		B-78	
B-79		B-80		B-81	
B-82		B-83		B-84	
B-85		B-86		B-87	-CH ₃

B-88	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	B-89		B-90	
B-91		B-92		B-93	
B-94		B-95		B-96	
B-97		B-98		B-99	
B-100		B-101		B-102	

Таблиця 2

Ілюстративні R¹² сполук формули I

N підкласу	R ¹²	№ підкласу	R ¹²	N підкласу	R ¹²
12-1	$-\text{CN}$	12-2	$-\text{Br}$	12-3	$-\text{Cl}$
12-4	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	12-5	$-\text{CH}_3$	12-6	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
12-7		12-8		12-9	
12-10		12-11		12-12	
12-13		12-14		12-15	
12-16		12-17		12-18	

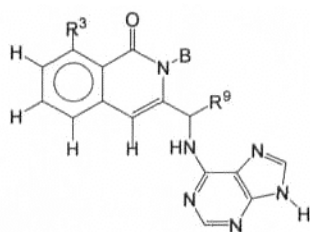
12-19		12-20		12-21	
12-22		12-23		12-24	
12-25		12-26		12-27	
12-28		12-29		12-30	
12-31		12-32		12-33	
12-34		12-35	-H	12-36	
12-37		12-38		12-39	
12-40		12-41		12-42	
12-43		12-44		12-45	
12-46		12-47		12-48	

12-49		12-50		12-51	
12-52		12-53		12-54	
12-55		12-56		12-57	
12-58		12-59		12-60	
12-61	-I	12-62		12-63	
12-64		12-65		12-66	
12-67		12-68		12-69	
12-70		12-71		12-72	
12-73		12-74		12-75	
12-76		12-77		12-78	

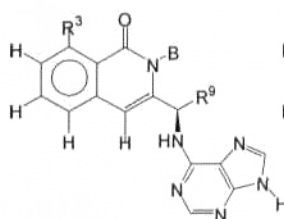
12-79		12-80		12-81	
12-82		12-83		12-84	
12-85		12-86		12-87	
12-88		12-89		12-90	
12-91		12-92		12-93	
12-94		12-95		12-96	
12-97	-F	12-98		12-99	
12-100		12-101		12-102	

Інші ілюстративні сполуки цього винаходу мають структуру формули V-A, V-A1 або V-A2, де В є групою, описаною в таблиці 1, у сполученні з R³, що є -H, -Cl, -F або CH₃, і R⁹, що є -H, -CH₃ або -CH₂CH₃. Сполуки формули V-A, V-A1 або V-A2 включають будь-які комбінації R³, В і R⁹.

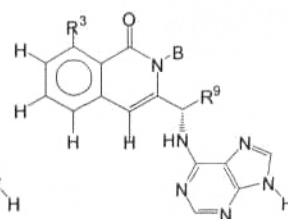
5



Формула V-A

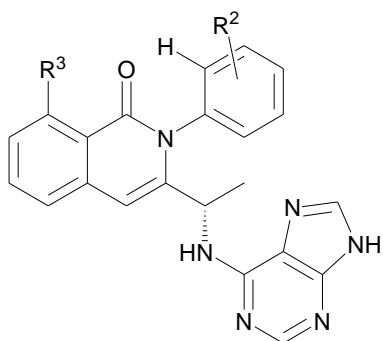


Формула V-A1



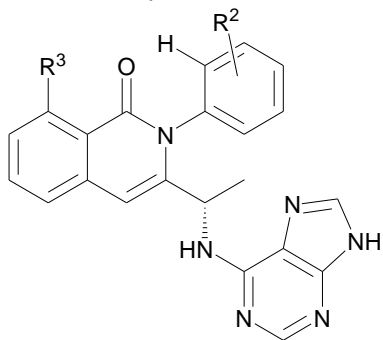
Формула V-A2

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



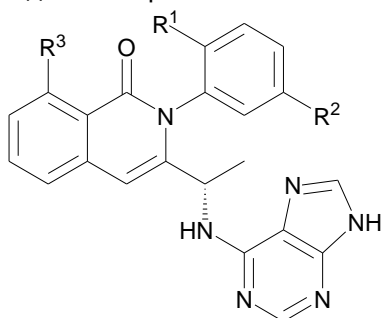
або її фармацевтично прийнятними солями.

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



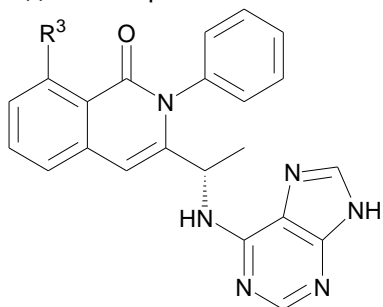
5 або її фармацевтично прийнятними солями.

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



або її фармацевтично прийнятними солями.

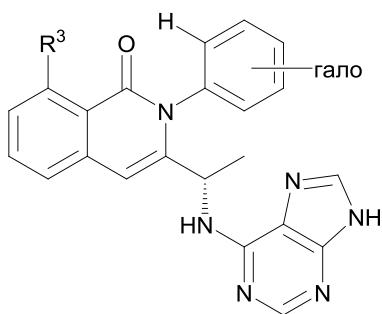
У деяких варіантах втілення винаходу R^1 є H, і R^2 є H, напр., формули:



10

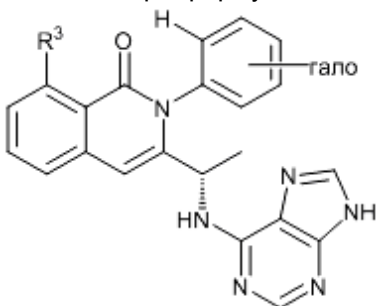
або її фармацевтично прийнятними солями.

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



або її фармацевтично прийнятними солями.

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



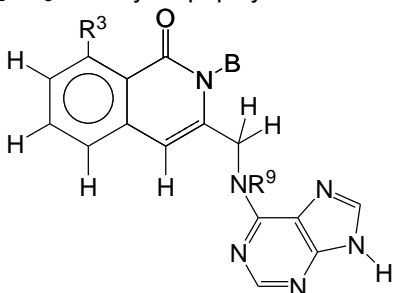
5

або її фармацевтично прийнятними солями.

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

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

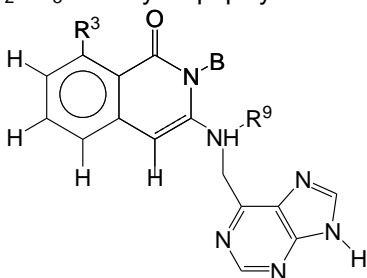
10



Формула V-B

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

15



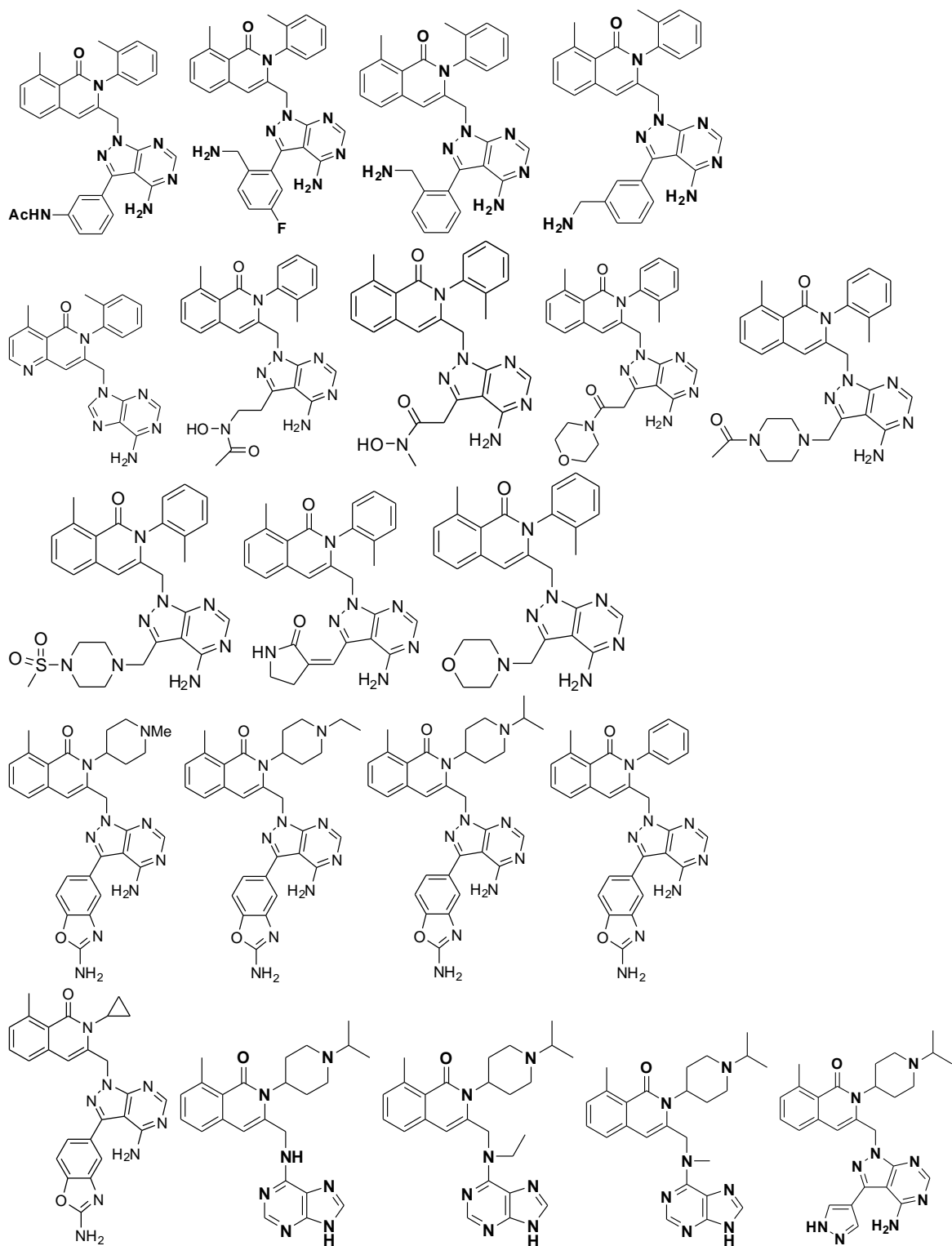
Формула VI-A

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

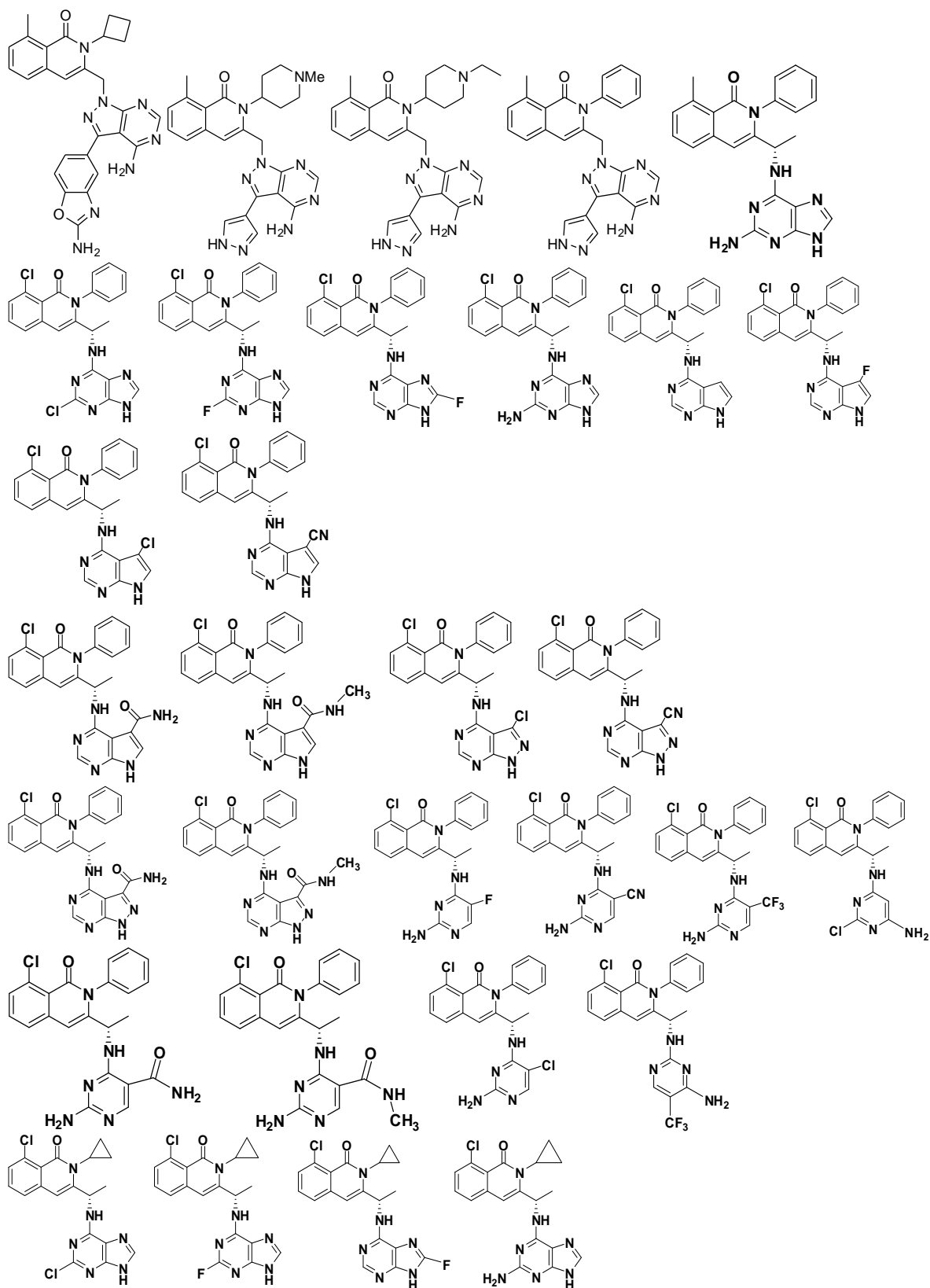
20

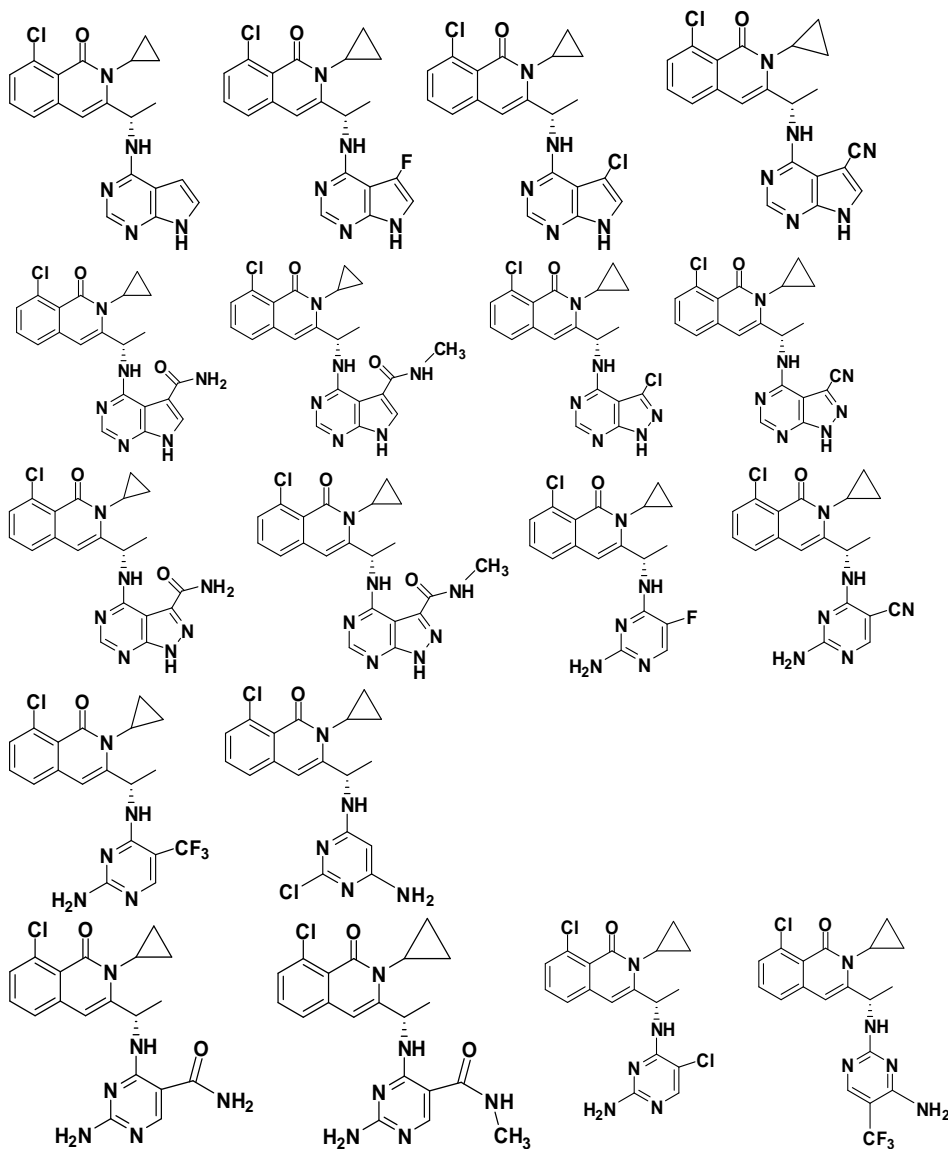
25

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



5





або їхні стереоізомери й фармацевтично прийнятні солі.

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

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

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

Виділення й очищення хімічних сполук і проміжних речовин, описані в цьому документі, можуть бути виконані, при необхідності, будь-яким придатним способом поділу або очищення, таким як, наприклад, фільтрація, екстракція, кристалізація, колонкова хроматографія, тонкошарова хроматографія або товстошарова хроматографія, або комбінацією цих способів. Конкретні ілюстрації придатних способів поділу й виділення можуть бути отримані за

посиланням на приклади, представлені нижче. Однак можуть використовуватися також інші аналогічні способи поділу або виділення.

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

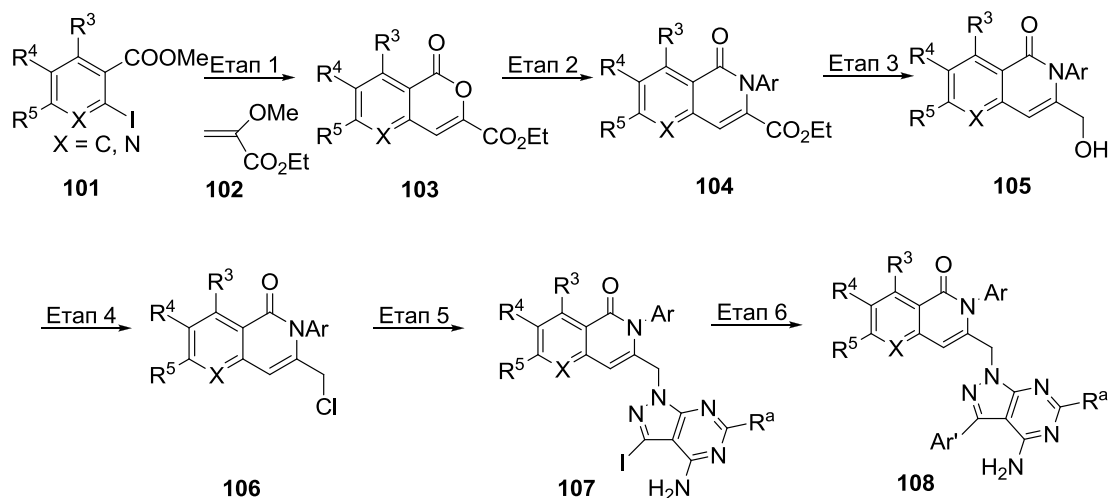
Сполуки, описані в цьому документі, можуть у деяких випадках взаємодіяти з фармацевтично прийнятною кислотою для одержання відповідних кислотно-адитивних солей.

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

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

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

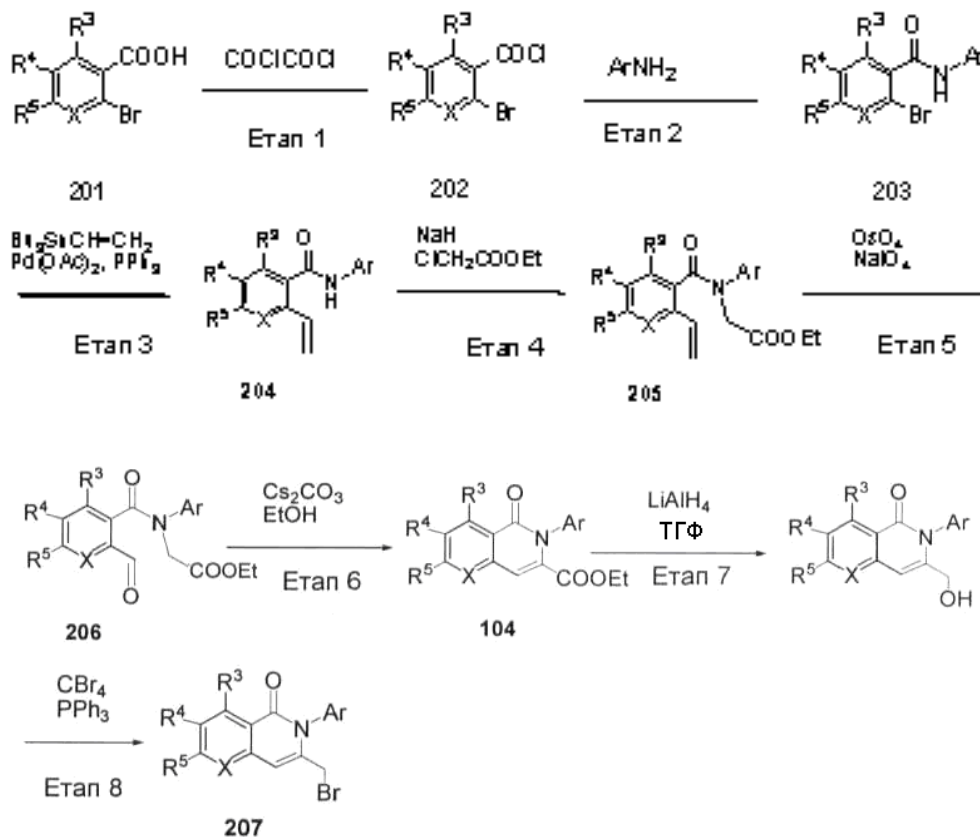
Реакційна схема 1



Посилаючись на схему 1, етап 1, сполука формули 101, де X є N або CR⁷, перетворюється в сполуку формули 103, наприклад, через двостадійний процес зв'язування Хека із сполукою формули 102 з наступною кислотно-каталізуною циклізацією в метанолі. Продукт, сполуку формули 103, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 2, сполука формули 103 перетворюється в сполуку формули 104, наприклад, за реакцією з відповідним заміщеним аніліном. Продукт, сполуку формули 104, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 3, сполука формули 104 перетворюється в сполуку формули 105, наприклад, шляхом відновлення з гідридом літію-алюмінію. Продукт, сполуку формули 105, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 4, сполука формули 105 перетворюється в сполуку формули 106, наприклад, за реакцією з тіонілхлоридом. Продукт, сполуку формули 106, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 5, сполука формули 106 перетворюється в сполуку формули 107, наприклад, за реакцією алкілювання з піразолопіримідином з використанням основи, такої як карбонат калію. Продукт, сполуку формули 107, виділяють. Посилаючись на схему 1, етап 6, сполука формули 107

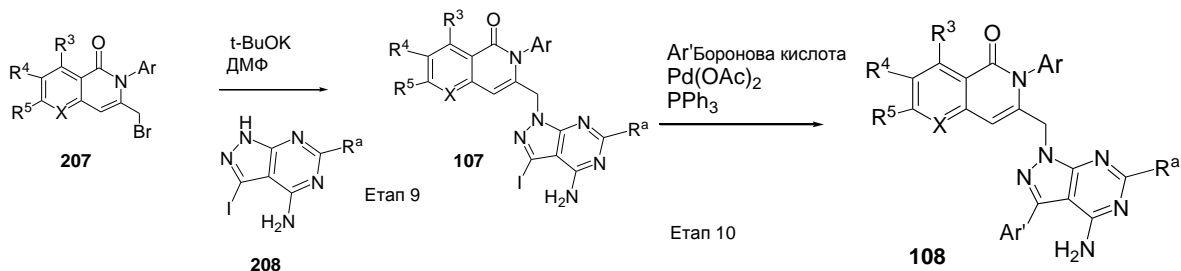
перетворюється в сполуку формули 108, наприклад, за реакцією Сузуки. Продукт, сполуку формули 108, виділяють і в деяких випадках очищають.

Реакційна схема 2:



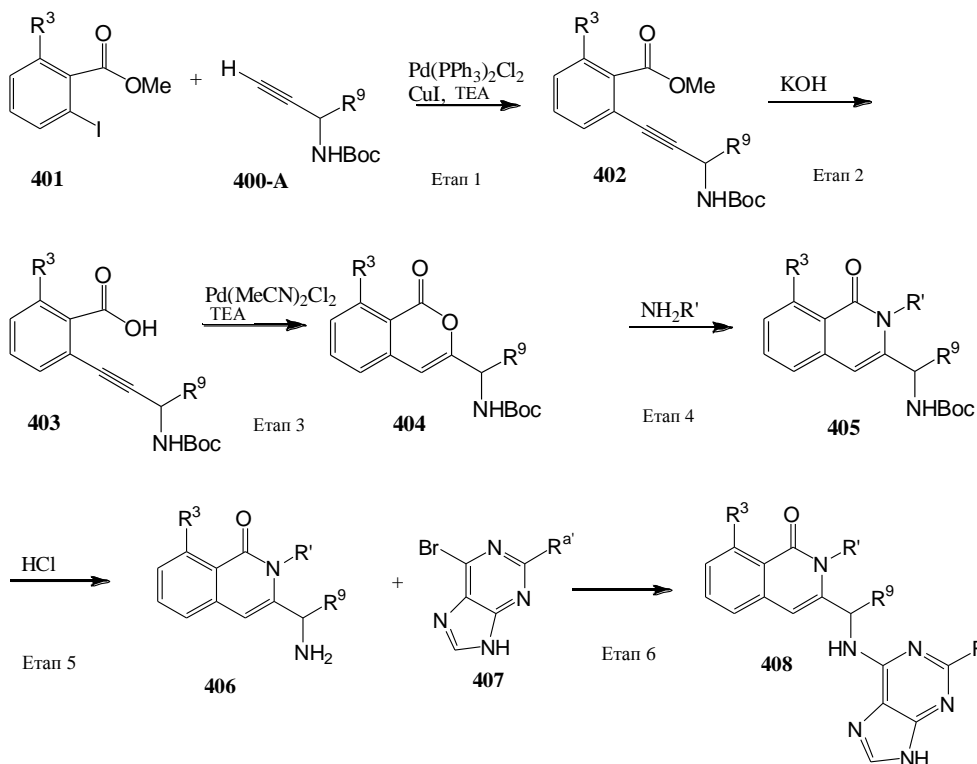
Посилаючись на схему 2, етап 1, сполука формули 201, де X є N або CR⁷, перетворюється в сполуку формули 202, наприклад, з реагентом, що придатний для введення хлориду кислоти, наприклад, оксалілхлориду. Продукт, сполуку формули 202, у деяких випадках виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 2, сполука формули 202 перетворюється в сполуку формули 203, наприклад, за реакцією, наприклад, з ариламином. Продукт, сполуку формули 203, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 3, сполука формули 203 перетворюється в сполуку формули 204, наприклад, за реакцією зв'язування Стилле з використанням відповідного вініл-станану. Продукт, сполуку формули 204, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 4, сполука формули 204 перетворюється в третинний амід, сполуку формули 205, за реакцією із хлоретилацетатом і основою, гібридом натрію. Продукт, сполуку формули 205, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 5, сполука формули 205 окисляється до альдегіду з використанням, наприклад, тетраоксиду осмію й періодинату натрію. Продукт, сполуку формули 206, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 6, сполука формули 206 перетворюється в сполуку формули 104, наприклад, по альдольній реакції в етанолі з основою, таким як карбонат цезію. Продукт, сполуку формули 104, виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 7, сполука формули 104 відновлюється до первинного спирту за реакцією відновлення, наприклад, з гібридом літію-алюмінію, для одержання сполуки формули 105, що виділяють. Посилаючись на схему 2, етап 8, сполука формули 105 перетворюється в сполуку формули 207 за реакцією з тетрабромидом вуглецю й трифенілфосфином. Продукт, сполуку формули 207, виділяють. Ця сполука може бути основною проміжною сполукою у синтезі сполук цього винаходу.

Реакційна схема 3:

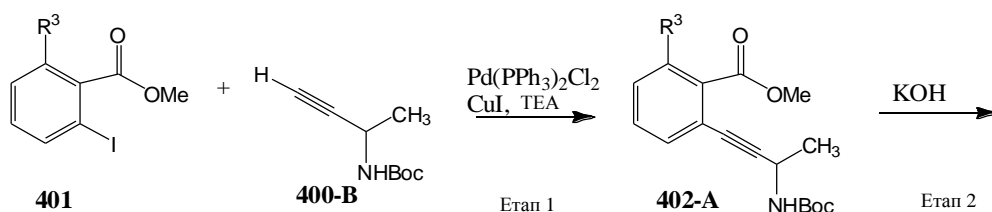


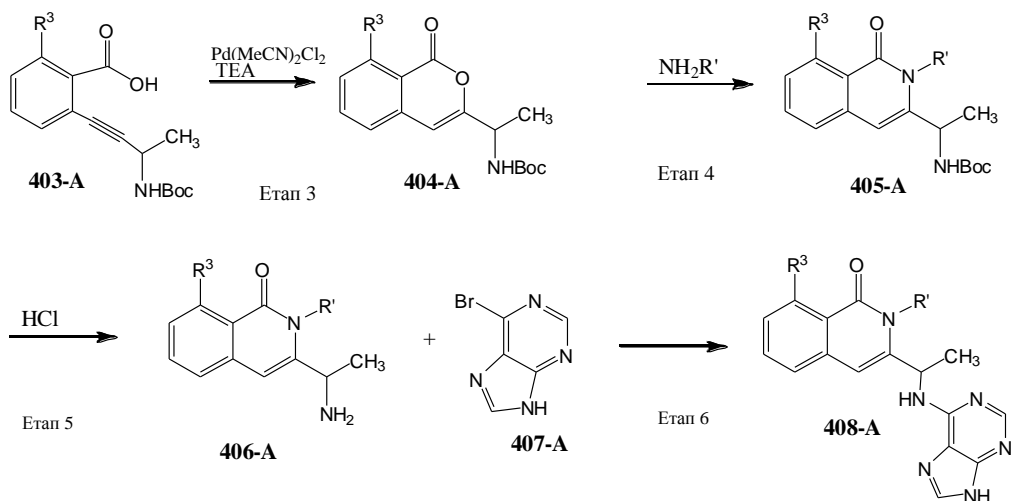
Посилаючись на схему 3, етап 9, сполука формули 207, де $X \in \text{N}$ або CR^7 , синтезується так, як описано в реакційній схемі 2, і перетворюється в сполуку формули 107 за реакцією зв'язування із сполукою формули 208 у присутності основи, наприклад, трет-бутоксиду калію. Продукт, сполуку формули 107, виділяють. Посилаючись на схему 3, етап 10, сполука формули 107 перетворюється в сполуку формули 108 за реакцією зв'язування, наприклад, з арилбороновою кислотою в присутності каталізатора зв'язування й основи, наприклад, ацетату паладію, трифенілфосфіну й карбонату калію, наприклад. Продукт, сполуку формули 108, виділяють.

Реакційна схема 4A:



Реакційна схема 4B:

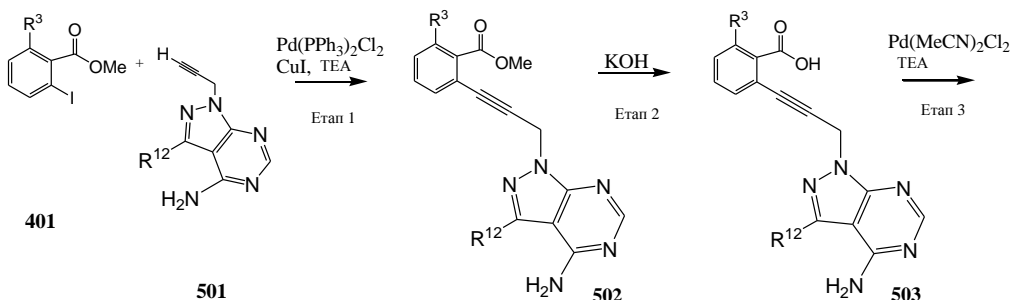


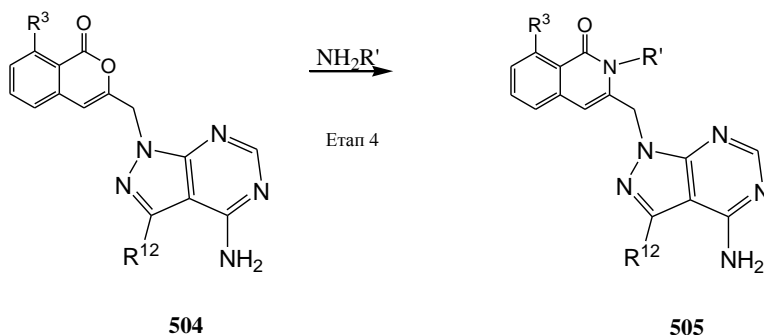


Посилаючись на реакційну схему 4А, що ілюструє синтез основного класу пуриніл-заміщених ізохінолонів, етап 1, йодовмісний естер 401 реагує з алкіном формули 400-А в присутності паладієвого каталізатора, йодиду міді й триетиламіну (ТЕА) для зв'язування алкіну в арилове ядро сполуки 401 з одержанням сполуки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

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

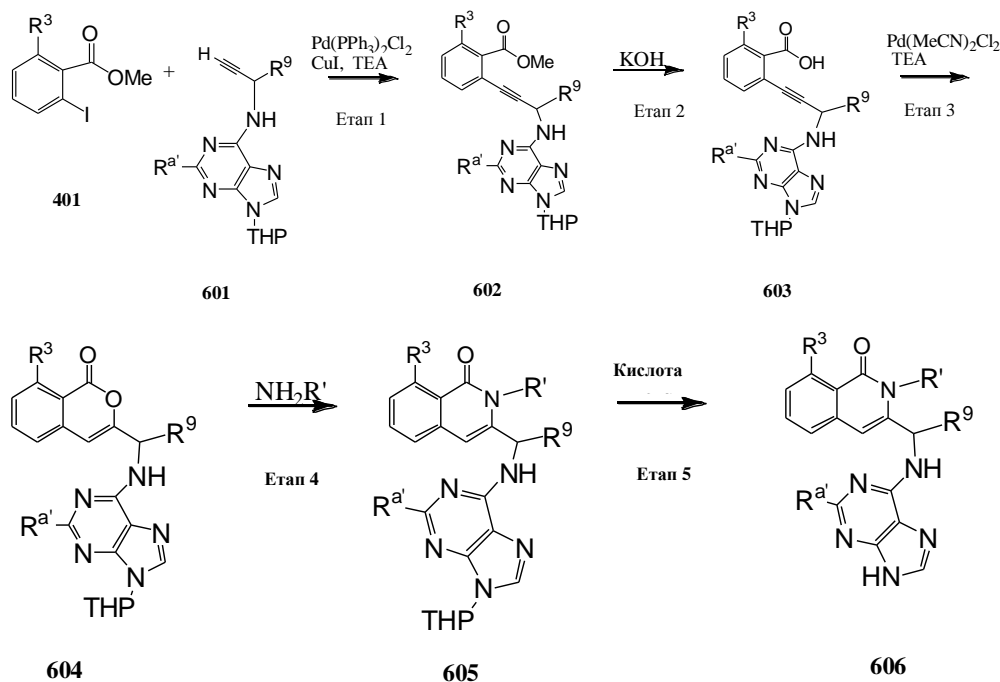
Реакційна схема 5:



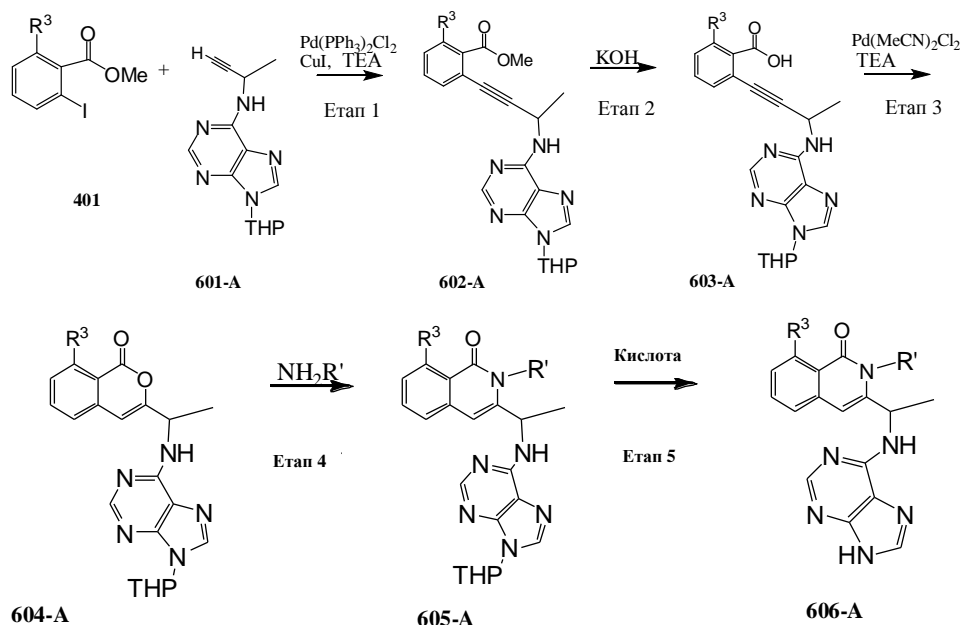


Посилаючись на реакційну схему 5, етап 1, йодовмісний естер 401 реагує з алкіном 501 у присутності паладієвого каталізатора зв'язування, йодиду міді й ТЕА, для одержання сполуки формули 502. Сполуку 502 у деяких випадках виділяють. Посилаючись на реакційну схему 5, етап 2, сполуку формули 502 обробляють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

Реакційна схема 6А:



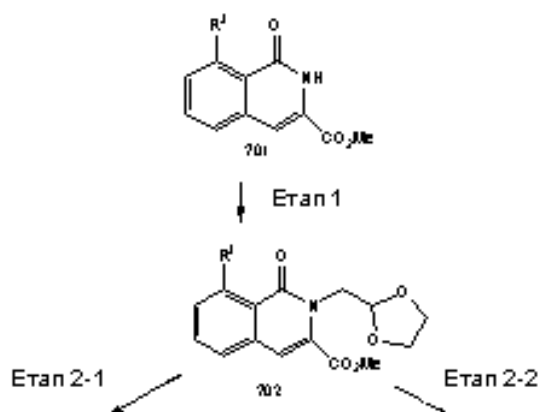
Реакційна схема 6В:

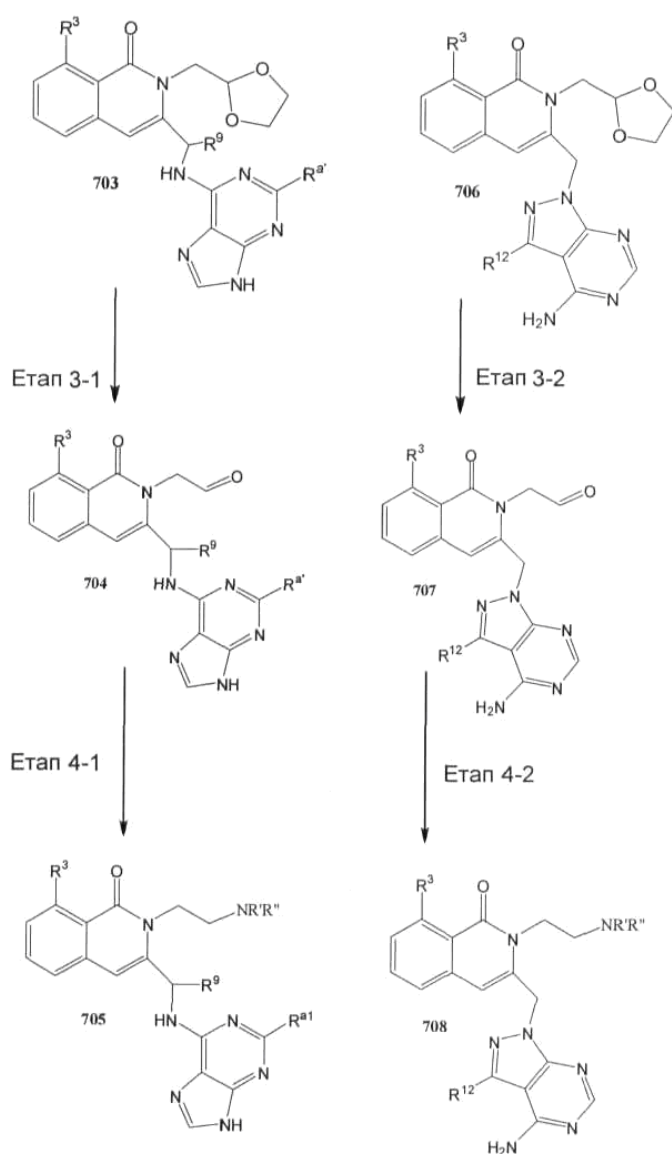


Посилаючись на реакційну схему 6А, що ілюструє синтез основного класу пуриніл-заміщених ізохінолонів, етап 1, йодовмісний естер 401 реагує з алкіном 601 у присутності паладієвого каталізатора зв'язування, йодиду міді й ТЕА, для одержання сполуки формули 602. Сполуку 602 у деяких випадках виділяють. Посилаючись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

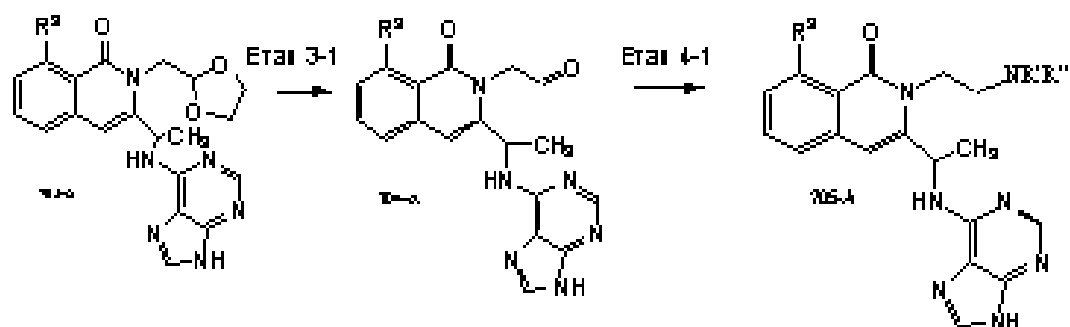
У реакційній схемі 6В показано синтез однієї підмножини пуриніл-заміщених ізохінолонів, де R^9 є метилом і R^a є воднем, за допомогою синтетичних перетворень, описаних для реакційної схеми 6А.

Реакційна схема 7А:





Реакційна схема 7B:



5

Посилаючись на реакційну схему 7A, що ілюструє синтез пуриніл- або піразолопиримідиніл-заміщених ізохінолонів, включаючи алкіламіновий замінник у положенні В формули I, етап 1, сполука формули 701 синтезується різними синтетичними шляхами, включаючи варіації схеми 1 або 2, де, наприклад, бензиламін використовується на етапі перетворення сполуки формули 103 у сполуку формули 104. Бензилова група, що є захисною групою аміну, може бути вилучена звичайним способом зняття хімічного захисту для одержання сполуки 701. Інший приклад перетворення сполуки формули 103 у сполуку формули 701, представляє обробку сполуки

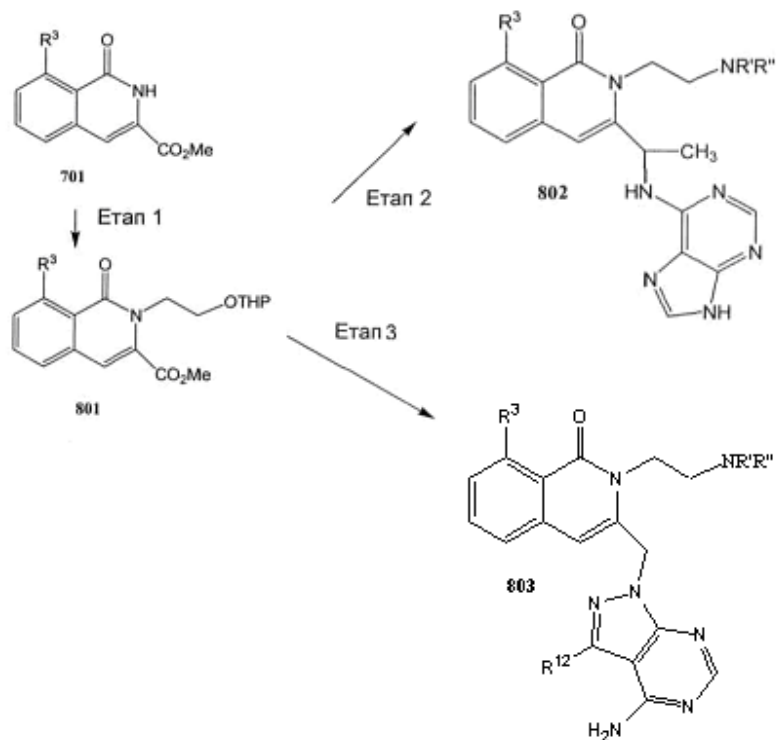
10

формули 103 аміаком для одержання сполуки формули 701. Сполука формули 701 перетворюється в сполуку формули 702 алкілюванням амідного азоту рядом 2-вуглецьвісних синтонів, у яких може бути знято захист, вони можуть бути окислені й повторно захищені як відповідний кеталь, сполуки формули 702. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 2-1, сполука формули 702 перетворюється, наприклад, при відновлюваному амінуванні естерної групи, з одержанням пуринілової групи сполуки 703, або альтернативно, алкілується для введення пуринілової групи й одержання сполуки формули 703. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 3-1, сполука формули 703 обробляється кислотою для зняття кетальної захисної групи з одержанням сполуки формули 704. Сполуку формули 704 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 4-1, сполука формули 704 піддається відновлюваному амінуванню аміном для одержання сполуки формули 705. Сполуку формули 705 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 2-2, сполука формули 702 перетворюється на етапах 7 і 8 схеми 2 і етапі 9 схеми 3 з одержанням піразолопіримідинової групи сполуки формули 706. Сполуку формули 706 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 7, етап 3-2, сполуку формули 706 обробляють кислотою для видалення кетальної захисної групи для одержання сполуки формули 707. Сполуку формули 707 виділяють.

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

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

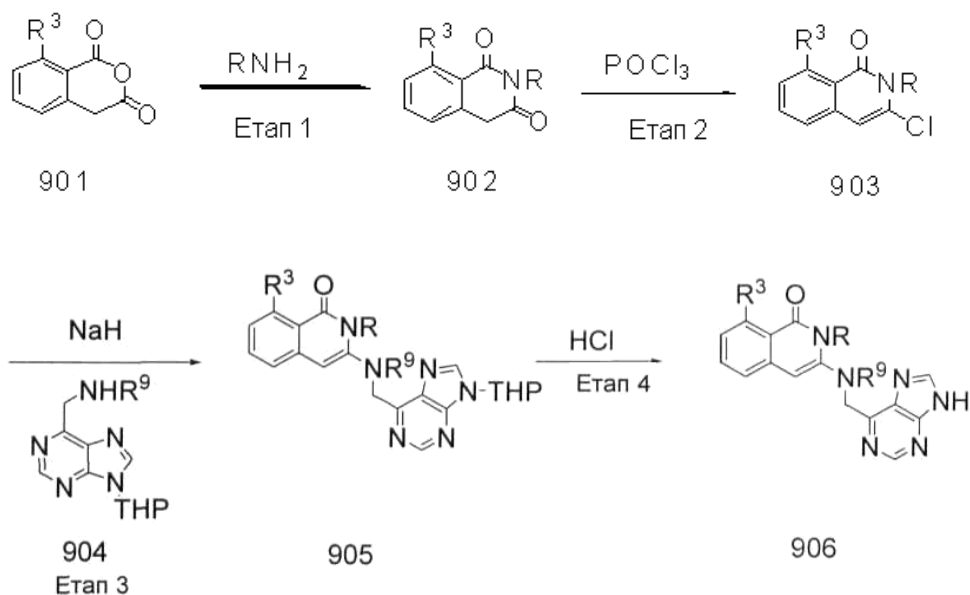
Реакційна схема 8:



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

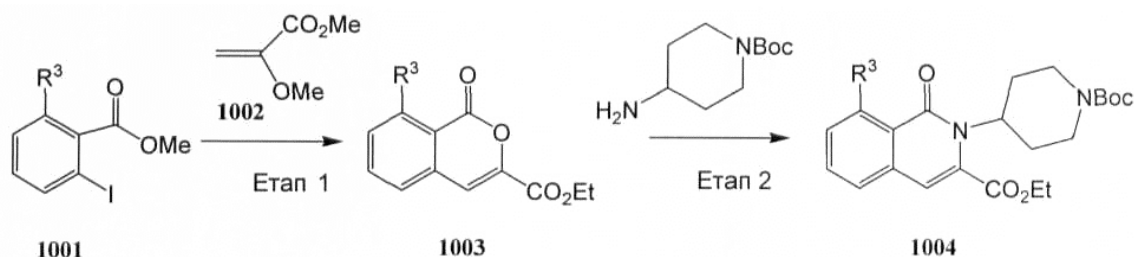
Посилаючись на реакційну схему 8, етап 3, сполука формули 801 перетворюється шляхом хімічних реакцій, описаних на етапі 2-2 схеми 7 з одержанням піразолопіримідинової групи, і ця отримана сполука перетворюється шляхом зняття захисту, активації й амінування аміном у сполуку формули 803, що виділяють.

Реакційна схема 9:



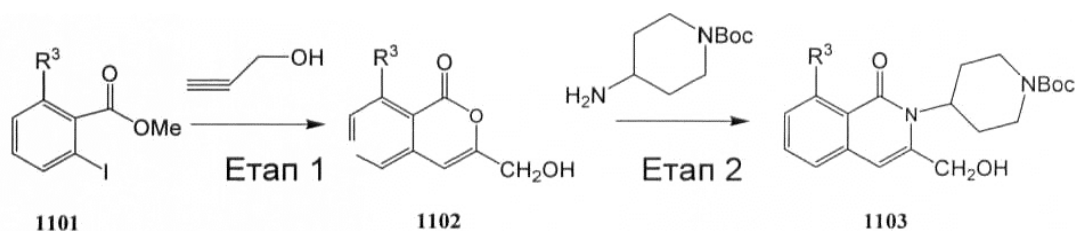
Посилаючись на реакційну схему 9, етап 1, сполуку формули 901 обробляють аміном для одержання сполуки формули 902. Сполуку формули 902 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 9, етап 2, сполуку формули 902 обробляють оксихлоридом фосфору для одержання сполуки формули 903. Сполуку формули 903 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 9, етап 3, сполука формули 903 реагує з амінопурином формули 904 для одержання сполуки формули 905. Сполуку формули 905 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 9, етап 4, сполуку формули 905 обробляють хлористоводневою кислотою для видалення захисної групи в азоту в пуриновій групі для одержання сполуки формули 906. Сполуку формули 906 виділяють.

Реакційна схема 10:



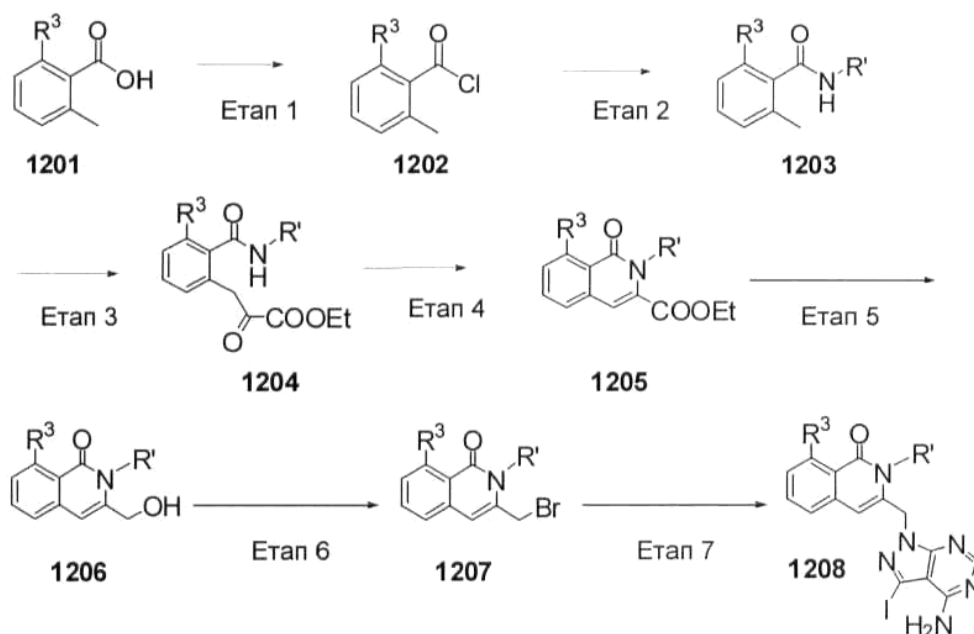
Посилаючись на реакційну схему 10, етап 1, сполуку формули 1001 обробляють вінілогічним естером 1002, використовуючи, наприклад, реакцію Хека з наступною циклізацією, для одержання сполуки формули 1003. Сполуку формули 1003 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 10, етап 2, сполука формули 1003 реагує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

Реакційна схема 11:



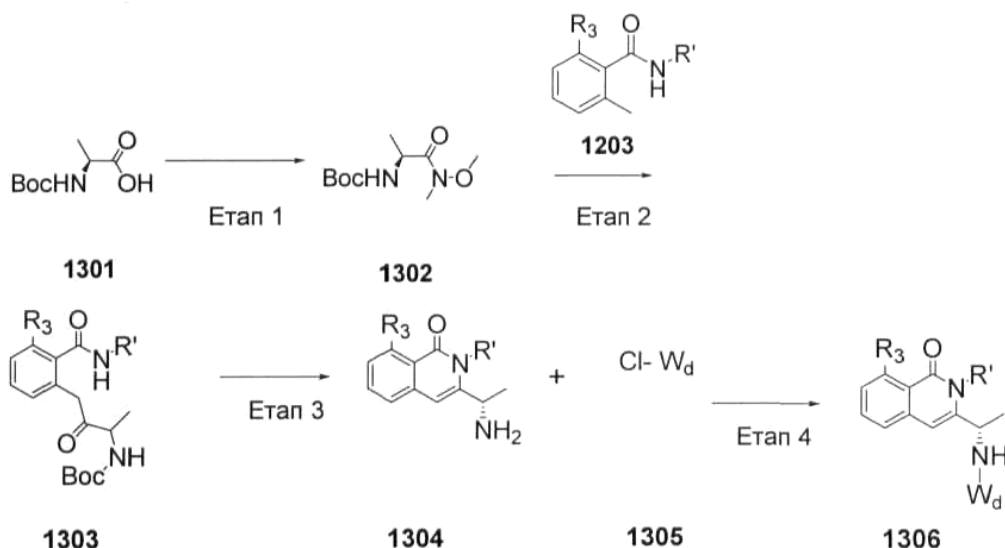
Посилаючись на реакційну схему 11, етап 1, сполуку формули 1101 обробляють алкініловим спиртом, наприклад, формули 1102, у присутності йодиду міді й каталізатора паладію на вуглеці, для одержання сполуки формули 1103. Сполуку формули 1103 виділяють. Посилаючись на реакційну схему 11, етап 1, сполука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

Реакційна схема 12:



Інший підхід до синтезу сполук формули I представлений на схемі 12. Посилаючись на етап 1, сполука формули 1201 обробляється хлоруючим агентом, таким як оксалілхлорид, для одержання хлориду кислоти формули 1202. На етапі 2 сполука формули 1202 реагує із сполукою формули R'NH₂ у присутності основи, такого як триетиламін, для одержання сполуки формули 1203. У деяких варіантах втілення винаходу хлоруючим агентом, використовуваним для перетворення сполуки 1201, є тіонілхлорид, наприклад, тіонілхлорид у толуолі. При використанні тіонілхлориду, етап 1 і 2 можуть поєднуватися з утворенням одностадійної реакції. На етапі 3 сполука формули 1203 обробляється н-бутиллітієм, і потім реагує з діалкілоксалатом, таким як діетилоксалат, для одержання сполуки формули 1204. На етапі 4, сполука формули 1204 дефлегмується в кислотному розчині, наприклад, хлористоводневої кислоти в метанолі, для одержання сполуки формули 1205. На етапі 5, сполука формули 1205 обробляється відновлювальним агентом, таким як гідрід літію-алюмінію, для одержання сполуки формули 1206. На етапі 6, сполука формули 1206 реагує із бромуючим агентом, таким як трибромид фосфору, у присутності диметилформаміду в ацетонітрилі, для одержання бромовмісної сполуки формули 1207. На етапі 7, сполука формули 1207 реагує з гетероариловою сполукою, наприклад, 3-йод 1H-піразоло[3,4-d] піримідин-4-аміном, у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію в диметилформаміді, для одержання сполуки формули 1208.

Реакційна схема 13:



На схемі 13 представлений підхід для синтезу сполук формули I, що мають місток XY, де X є переважно або винятково (S)- C(CH₃)H- і Y є -NH-. W_d є моноциклічним або біциклічним гетероариллом, включаючи, не обмежуючись, пуриніл, піримідиніл, піролопіримідиніл або піразолопіримідиніл. Посилаючись на етап 1 схеми 13, сполука формули 1301 (S-ізомер) зв'язується з N,O-диметилгідроксиламіном за допомогою гідроксибензотриазолу (HOBt) і 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіїміду (EDCI) у присутності триетиламін для одержання сполуки формули 1302. На етапі 2 сполука формули 1203, що може бути синтезовано так, як описано в схемі 12, депротонується н-бутиллітієм у ТГФ і гексаметилфосфорамідом при -78 °С в атмосфері аргону. Додається сполука формули 1302, і реакційну суміш залишають нагріватися до -50 °С, гасять додаванням води, і виділяють сполуку формули 1303. У деяких варіантах втілення винаходу можуть використовуватися слабкі нуклеофільні органомангнєві частки, такі як з-PrMgCl, для одержання магнієвого аніону сполуки 1302 перед її додаванням до діаніону. На етапі 3 сполука формули 1303 обробляється хлористоводневою кислотою в метанолі при дефлегмації, а потім реакційна суміш підлогується додаванням розчину карбонату натрію до рН близько 7-8, для одержання сполуки формули 1304. Сполука формули 1304 може бути частково епімеризована в результаті попередніх етапів реакції. Сполука 1304 з високою енантіомерною чистотою може бути виділена шляхом одержання виннокислої солі при розчиненні сполуки формули 1304 у метанолі з додаванням D-винної кислоти. Отримана реакційна суміш дефлегмується протягом однієї години, потім перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин і залишається для виділення солі сполуки формули 1304, де енантіомерна чистота становить більше 90 % (S)-ізомеру. Вільний амін сполуки формули 1304 регенерується перед її використанням на наступному етапі синтезу. Сполука формули 1304, що переважно є (S)-енантіомером, зв'язується із хлор-заміщеним гетероариллом W_d, сполукою формули 1305, включаючи, не обмежуючись, 6-хлор-9(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин, 2,4,5,-трихлорпіримідин, 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин і 4-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин у присутності основи, такої як діізопропілетиламін або аміак, для одержання сполуки формули 1306, і де сполука формули 1306 є (S)-ізомером.

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

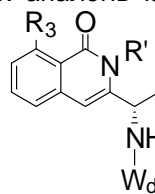


схема 13 застосовна для одержання сполук формули:

W_d, де R³ є хлором.

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

У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу володіють однією або більше функціональними характеристиками, описаними в цьому документі. Наприклад, одна або більше зазначених сполук специфічно зв'язується з Р13-кіназою. У деяких варіантах втілення

винаходу IC_{50} зазначеної сполуки для $p110\alpha$, $p110\beta$, $p110\gamma$ або $p110\delta$ становить менш, ніж близько 1 мМ, менш, ніж близько 100 нМ, менш, ніж близько 50 нМ, менш, ніж близько 10 нМ, менш, ніж близько 1 нМ, менш, ніж близько 0,5 нМ, менш, ніж близько 100 пМ або менш, ніж близько 50 пМ.

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

Крім того, сполука формули, що має (S)-енантімерну конфігурацію стосовно вуглецю X, може демонструвати більш високий потенціал проти однієї або більше цільових PI3-кіназ, у порівнянні з відповідною сполукою, що має (S)-енантімерну конфігурацію стосовно вуглецю X. Наприклад, сполука цього винаходу, що має (R)-енантімерну конфігурацію стосовно вуглецю X, може мати значення IC_{50} PI3-кінази, що на 1, 2, 3 або 4 порядки нижче, ніж значення IC_{50} PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2 в (S)-конфігурації щодо вуглецю X, що має значення IC_{50} PI3-кінази, що на 1, 2, 3 або 4 порядки нижче, ніж значення IC_{50} PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. Наприклад, сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2 в (S)-конфігурації щодо вуглецю X, що має значення IC_{50} PI3-кінази, що на 4 порядки нижче, ніж значення IC_{50} PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2, де R^3 є C_1 - C_3 алкілом, і В є фенілом, і де ця сполука перебуває в (S)-конфігурації щодо вуглецю X і має значення IC_{50} PI3-кінази, що щонайменше на 3 порядки нижче, ніж значення IC_{50} PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. В інших варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2, де R^3 є гало, і В є фенілом, і де ця сполука перебуває в (S)-конфігурації щодо вуглецю X і має значення IC_{50} PI3-кінази, що щонайменше на 3 порядки нижче, ніж значення IC_{50} PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію. В інших варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу є сполукою формули V-A2, де R^3 є C_1 - C_3 алкілом, і В є циклоалкілом, і де ця сполука перебуває в (R)-конфігурації щодо вуглецю X і має значення IC_{50} PI3-кінази, що на 3 порядки нижче, ніж значення IC_{50} PI3-кінази відповідної сполуки, що має (R)-конфігурацію.

У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше із зазначених сполук можуть селективно інгібувати один або два члени типу I або класу I фосфатидилінозитол 3-кіназ (PI3-кіназ), що складається з PI3-кінази α , PI3-кінази β , PI3-кінази γ і PI3-кінази δ . У деяких варіантах зазначені сполуки селективно інгібують PI3-кіназу δ у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. В інших аспектах деякі із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу δ і PI3-кіназу γ у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. В інших аспектах деякі із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу α та PI3-кіназу β у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. В інших аспектах деякі із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу δ та PI3-кіназу α у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. У деяких інших аспектах деякі із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу δ і PI3-кіназу β у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I, або селективно інгібують PI3-кіназу δ і PI3-кіназу α у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I, або селективно інгібують PI3-кіназу α і PI3-кіназу γ у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I, або селективно інгібують PI3-кіназу γ і PI3 β у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I.

У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше із зазначених сполук селективно інгібують PI3-кіназу δ і PI3-кіназу γ у порівнянні з усіма іншими PI3-кіназами типу I. У деяких аспектах сполуки цього винаходу демонструє IC_{50} для PI3-кінази δ , що менш, ніж в 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 або 5 разів нижче, ніж IC_{50} для PI3-кінази γ . В інших аспектах сполуки цього винаходу демонструють IC_{50} для PI3-кінази δ , що менш, ніж в 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 або 5 разів вище, ніж IC_{50} для PI3-кінази γ . У деяких варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу демонструють IC_{50} для PI3-кінази δ , що менш, ніж в 10 разів нижче, ніж IC_{50} для PI3-кінази γ . В інших варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу демонструють IC_{50} для PI3-кінази δ , що менш, ніж в 10 разів вище, ніж IC_{50} для PI3-кінази γ . Наприклад, сполука цього винаходу демонструє IC_{50} для PI3-кінази δ , що менш, ніж в 5 разів вище або нижче, ніж IC_{50} для PI3-кінази γ . У деяких аспектах зазначена сполука має IC_{50} для PI3-кінази δ , що нижче, ніж IC_{50} для PI3-кінази γ з коефіцієнтом менш 20, 10, 5 або 2. Наприклад, зазначена сполука має IC_{50} для PI3-кінази δ , що нижче, ніж IC_{50} для PI3-кінази γ з коефіцієнтом менш 5.

В іншому аспекті інгібітор, селективно інгібуючий один або більше членів PI3-кіназ типу I, або інгібітор, селективно інгібуючий один або більше сигнальних шляхів, опосередкованих PI3-

кіназами типу I, альтернативно, може розцінюватися як сполука, що демонструє 50 % інгібуючої концентрації (IC_{50}) у порівнянні з даним типом РІЗ-кіназ типу I, що щонайменше в 10 разів, щонайменше в 20 разів, щонайменше в 50 разів, щонайменше в 100 разів, щонайменше в 1000 разів, щонайменше в 10100 разів або менше, ніж IC_{50} інгібітору в порівнянні з іншими РІЗ-кіназами типу I.

У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше із зазначених сполук інгібує p110 α , p110 β , DNAPK або mTor зі значенням IC_{50} більше, ніж 30 нМ, і інгібує p110 δ та/або p110 γ зі значенням IC_{50} менш, ніж 1 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу сполука додатково демонструє селективне інгібування p110 δ і/або p110 γ у порівнянні з p110 α , p110 β , DNAPK і/або mTor з коефіцієнтом щонайменше 3, 10, 100, 1000 або вище. Наприклад, зазначена сполука демонструє селективне інгібування p110 δ або p110 γ у порівнянні з p110 α , p110 β , DNAPK і/або mTor з коефіцієнтом щонайменше 3. Типові сполуки, що демонструють селективне інгібування p110 δ або p110 γ у порівнянні з p110 α , p110 β , DNAPK і/або mTor з коефіцієнтом щонайменше 3, включають, не обмежуючись, сполуки 328, 329, 330, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 352, 354, 357 і 361 у таблиці 4.

Фармацевтичні композиції

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сполуки цього винаходу є ефективними в широкому діапазоні дозувань. Наприклад, для лікування дорослих людей прикладами дозувань, які можуть використовуватися, становлять дозування від 0,01 до 1000 мг, від 0,5 до 100 мг, від 1 до 50 мг у день або від 5 до 40 мг у день.

Приблизним дозуванням є від 10 до 30 мг у день. Точне дозування залежить від способу введення, форми, у якій вводять зазначену сполуку пацієнтові, що підлягає лікуванню, ваги тіла пацієнта, що підлягає лікуванню й переваг та досвіду лікаря.

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

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

У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені тверді фармацевтичні композиції для орального введення, що містять: (i) ефективну кількість сполуки цього винаходу; 10 не обов'язково (ii) ефективну кількість другого агента; і (iii) фармацевтичний носій, придатний для орального введення. У деяких варіантах втілення винаходу композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

У деяких варіантах втілення винаходу фармацевтична композиція може бути рідкою, придатною для орального застосування. Фармацевтичні композиції цього винаходу, придатні 15 для орального введення, можуть існувати у вигляді окремих лікарських форм, таких як капсули, облатки або таблетки, або рідини, або аерозольні спреї, що містять задану кількість активного компонента у вигляді порошку або в гранулах, у розчині або суспензії у водній або неводній рідині, емульсії масло-в-воді або рідкій емульсії вода-у-маслі. Такі лікарські форми можуть бути отримані будь-яким фармацевтичним способом, але всі способи включають етап внесення 20 активного компонента в носій, у який вводиться один або більше необхідних компонентів. Як правило, композиції готують шляхом рівномірного й ретельного змішання активного компонента з рідкими носіями або ретельно здрібненими твердими носіями або з тим і іншим, а потім, при необхідності, надання продукту форми в необхідному вигляді. Наприклад, таблетки можуть бути отримані шляхом пресування або формування, не обов'язково з одним або більше допоміжними 25 компонентами. Спресовані таблетки можуть бути отримані шляхом пресування у відповідному автоматі активного компонента у вільнотекучій формі, такий як порошок або гранули, не обов'язково змішаного з носієм, таким як, не обмежуючись, зв'язувальний агент, мастило й інертні розріджувач і/або поверхнево-активна речовина або диспергуючий агент. Формовані таблетки можуть бути отримані шляхом формування у відповідному автоматі суміші 30 порошкових компонентів, зволжених інертним рідким розріджувачем.

У даному винаході додатково представлені безводні фармацевтичні композиції й лікарські форми, що включають активний компонент, оскільки вода може сприяти руйнуванню деяких сполук. Наприклад, вода може додаватися (напр., 5 %) у фармацевтичні вироби як засіб для імітації довгострокового зберігання для визначення властивостей, таких як строк придатності 35 або стабільність композицій із часом. Безводні фармацевтичні композиції й лікарські форми цього винаходу можуть бути отримані з використанням безводних компонентів або компонентів з низьким вмістом вологи в умовах низької вологості. Фармацевтичні композиції й лікарські форми цього винаходу, що містять лактозу, можуть бути отримані в безводному вигляді, якщо очікується істотний контакт із вологою при виробництві, пакуванні й/або зберіганні. Безводні 40 фармацевтичні композиції можуть випускатися й зберігатися так, щоб зберігалася їхня безводна форма. Відповідно безводні композиції можуть бути впаковані з використанням відомих матеріалів для запобігання впливу води, так що вони можуть бути включені у відповідні фармакологічні довідники. Приклади відповідних упакувань включають, не обмежуючись, герметично запаяні плівки, пластикові або їм подібні, контейнери разових доз, блістерні 45 впакування й контурні впакування.

Активний компонент може поєднуватися в однорідній суміші з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних способів фармацевтичного компаундування. Носій може приймати різні форми залежно від заданої форми препарату для введення. При готуванні композицій для оральної лікарської форми, можуть використовуватися будь-які звичайні фармацевтичні 50 середовища й носії, такі як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники тощо, у випадку рідких оральних препаратів (таких як суспензії, розчини або еліксири) або аерозолі; або можуть використовуватися такі носії як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, що гранулюють агенти, мастила зв'язувальні та руйнівні агенти у випадку твердих оральних препаратів, у деяких варіантах втілення винаходу без застосування лактози. Наприклад, придатні носії включають порошки, капсули й таблетки із 55 твердими оральними препаратами. При необхідності таблетки можуть бути покриті стандартними водними або неводними способами.

Зв'язувальні агенти, придатні для застосування у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, не обмежуючись, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші 60 крохмалі, желатин, природні й синтетичні смоли, такі як гуміарабік, альгінат натрію, альгінову

кислоту, інші альгірати, порошковий трагакант, гуарову камедь, целюлозу і її похідні (напр., етилцелюлоза, ацетат целюлози, кальцію карбоксиметилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропіл-метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу і їхні суміші.

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

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

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

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

Таблетки можуть бути без покриття або з покриттям, отриманим відомими способами, для вповільнення розкладання й абсорбції в шлунково-кишковому тракті й забезпечення, таким чином, стабільного дії протягом тривалого періоду. Наприклад, може використовуватися такий матеріал для тимчасової затримки, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Композиції для орального застосування можуть застосовуватися також у вигляді твердих желатинових капсул, де активний компонент змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний компонент змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом.

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

Придатна гідрофільна поверхнево-активна речовина може мати, в основному, значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) щонайменше 10, тоді як придатна ліпофільна поверхнево-активна речовина може мати, в основному, значення ГЛБ, рівне або менше, ніж

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

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

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

Іонними поверхнево-активними речовинами можуть бути іонізовані форми лецитину, лізолецитину, фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилгліцерину, фосфатидинової кислоти, фосфатидилсерину, лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламіну, лізофосфатидилгліцерину, лізофосфатидинової кислоти, лізофосфатидилсерину, ПЕГ-фосфатидилетаноламіну, ПВП-фосфатидилетаноламіну, молочнокислі ефіри жирних кислот, стеароїл-2-лактилат, стеароїл лактилат, сукцинільовані моногліцериди, моно/діацетильовані естери винної кислоти моно/дигліцеридів, ефіри лимонної кислоти моно/дигліцеридів, холілсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мірилат, пальмітат, олеат, рицинолеат, лінолеат, ліноленат, стеарат, лаурилсульфат, терацецилсульфат, докузат, лауроїл карнітини, пальмітоїл карнітини, міристоїл карнітини і їхні солі й суміші.

Гідрофільні неіоногенні поверхнево-активні речовини можуть включати, не обмежуючись, алкілглюкози; алкілмальтози; алкілтіоглюкози; лаурил макрогліцериди; поліоксіалкілен-алкілові ефіри, такі як алкілові ефіри поліетиленгліколя; поліоксіалкілен алкілфеноли, такі як поліетиленгліколя алкілфеноли; поліоксіалкілен алкілфенолові ефіри жирних кислот, такі як поліетиленгліколеві моноєфіри жирних кислот й поліетиленгліколеві дієфіри жирних кислот; поліетиленгліколь гліцеринові ефіри жирних кислот; полігліцеринові естери жирних кислот; поліоксіалкілен сорбітолові естери жирних кислот, такі як поліетиленгліколь сорбітолу естери жирних кислот; гідрофільні продукти трансестерифікації поліолів щонайменше з одним членом із групи, що складається із гліцеридів, рослинних масел, гідрованих рослинних масел, жирних кислот і стеринів; поліоксіетиленстерини, їхні похідні й аналоги; поліоксіетильовані вітаміни і їхні похідні; поліоксіетилен-поліоксипропілен блок-співполімери; і їхні суміші; поліетиленгліколь сорбітолові естери жирних кислот і гідрофільні продукти трансестерифікації поліолів щонайменше з одним членом із групи, що складається із тригліцеридів, рослинних масел і гідрованих рослинних масел. Поліолом може бути гліцерин, етиленгліколь, поліетиленгліколь, сорбіт, пропіленгліколь, пентаеритрит або сахарид.

Інші гідрофільні неіоногенні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись, ПЕГ-10 лаурат, ПЕГ-12 лаурат, ПЕГ-20 лаурат, ПЕГ-32 лаурат, ПЕГ-32 дилаурат, ПЕГ-12 олеат, ПЕГ-15 олеат, ПЕГ-20 олеат, ПЕГ-20 діолеат, ПЕГ-32 олеат, ПЕГ-200 олеат, ПЕГ-400 олеат, ПЕГ-15 стеарат, ПЕГ-32 дистеарат, ПЕГ-40 стеарат, ПЕГ-100 стеарат, ПЕГ-20 дилаурат, ПЕГ-25 гліцерилтріолеат, ПЕГ-32 діолеат, ПЕГ-20 гліцериллаурат, ПЕГ-30 гліцериллаурат, ПЕГ-20 гліцерилстеарат, ПЕГ-20 гліцерилолеат, ПЕГ-30 гліцерилолеат, ПЕГ-30 гліцериллаурат, ПЕГ-40 гліцериллаурат, ПЕГ-40 масло пальмових зерен, ПЕГ-50 гідроване касторове масло, ПЕГ-40 касторове масло, ПЕГ-35 касторове масло, ПЕГ-60 касторове масло, ПЕГ-40 гідроване касторове масло, ПЕГ-60 гідроване касторове масло, ПЕГ-60 кукурудзяне масло, ПЕГ-6

капрат/капрілат гліцериди, ПЕГ-8 капрат/каприлат гліцериди, полікліцерил-10 лаурат, ПЕГ-30 холестерин, ПЕГ-25 фітостерин, ПЕГ-30 соєвий стерин, ПЕГ-20 тріолеат, ПЕГ-40 сорбітолеат, ПЕГ-80 сорбітоллаурат, полісорбат 20, полісорбат 80, ПОЕ-9 лауриловий ефір, ПОЕ-23 лауриловий ефір, ПОЕ-10 олеїловий ефір, ПОЕ-20 олеїловий ефір, ПОЕ-20 стеариловий ефір, токоферил ПЕГ-100 сукцинат, ПЕГ-24 холестерин, полікліцерил-10 олеат, Твін 40, Твін 60, сахарози моностеарат, сахарози монолаурат, сахарози монопальмітат, серія ПЕГ 10-100 нонілфенолов, серія ПЕГ 15-100 октилфенолів і полоксамери.

Придатні ліпофільні поверхнево-активні речовини включають, тільки з метою прикладу: жирні спирти; гліцеринові ефіри жирних кислот; естери ацетильованого гліцерину й жирних кислот; естери нижчих спиртів і жирних кислот; пропіленгліколеві ефіри жирних кислот; естери сорбіту й жирних кислот; естери поліетиленгліколь сорбіту й жирних кислот; похідні стеринів і стеролу; поліоксіетильовані стерини й похідні стерину; алкілові ефіри поліетиленгліколю; естери цукру; ефіри цукру; молочнокислі похідні моно- і дигліцеридів; гідрофобні продукти трансестерифікації поліолів щонайменше з одним членом із групи, що складається із гліцеридів, рослинних масел, гідрогенованих рослинних масел, жирних кислот і стеринів; маслорозчинні вітаміни/похідні вітамінів; і їхні суміші. У рамках цієї групи кращі ліпофільні поверхнево-активні речовини включають естери гліцерину й жирних кислот, естери пропіленгліколя й жирних кислот і їхньої суміші; або гідрофобні продукти трансестерифікації поліолів щонайменше з одним членом, із групи, що складається з рослинних масел, гідрованих рослинних масел і тригліцеридів.

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

Приклади придатних солюбілізаторів включають, не обмежуючись: спирти й поліоли, такі як етанол, ізопропанол, бутанол, бензиловий спирт, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутандіол і їхні ізомери, гліцерин, пентаеритрит, сорбіт, маніт, транскутол, диметилізосорбід, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза й інші похідні целюлози, циклодекстрини й похідні циклодекстринів; ефіри поліетиленгліколей, що мають середню молекулярну вагу від близько 200 до близько 6000, такі як тетрагідрофурфурілового спирту ПЕГ ефір (глікофурол) або метокси ПЕГ; аміді й інші азотовмісні сполуки, такі як 2-піролідон, 2-піперидон, епсилон-капролактан, N-алкілпіролідон, N-гідроксіалкілпіролідон, N-алкілпіперидон, N-алкілкапролактан, диметилацетамід і полівінілпіролідон; естери, такі як етилпропіонат, трибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триетилцитрат, етилолеат, етилкаприлат, етилбутират, триацетин, пропіленгліколя моноацетат, пропіленгліколя діацетат, ε-капролактон та її ізомери, д-валеролактон і її ізомери, в-бутиролактон і його ізомери; і інші солюбілізатори, відомі в даній галузі, такі як диметилацетамід, диметилізосорбід, N-метилпіролідони, монооктаноїн, діетиленгліколю моноетилові ефір і вода.

Також можуть використовуватися суміші солюбілізаторів. Приклади включають, не обмежуючись, триацетин, триетилцитрат, етилолеат, етилкаприлат, диметилацетамід, N-метилпіролідон, N-гідроксіетилпіролідон, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілциклодекстрини, етанол, поліетиленгліколь 200-100, глікофурол, транскутол, пропіленгліколь і диметилізосорбід. Особливо кращі солюбілізатори включають сорбіт, гліцерин, триацетин, етиловий спирт, ПЕГ-400, глікофурол і пропіленгліколь.

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

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

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

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

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

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

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

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

результаті яких одержують порошок активного компонента, плюс додатково заданий компонент із його попередньо стерильно відфільтрованого розчину.

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

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

15 Фармацевтичні композиції можуть також включати придатні твердофазні або гелеподібні носії або наповнювачі, які є сполуками, що забезпечують посилене проникнення, або сприяють доставці терапевтичних молекул крізь роговий шар шкіри, що є бар'єром проникності. Існує безліч таких молекул, що сприяють проникненню, які відомі досвідченому фахівцеві в галузі композицій для місцевого застосування. Приклади таких носіїв і наповнювачів включають, не обмежуючись, змочувальні засоби (напр., сечовина), гліколі (напр., пропіленгліколь), спирти 20 (напр., етанол), жирні кислоти (напр., олеїнова кислота), поверхнево-активні речовини (напр., ізопропілміристан і натрію лаурилсульфат), піролідони, гліцерину монолаурат, сульфоксид, терпени (напр., ментол), аміни, амідні, алкани, алканоли, воду, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколь.

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

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

35 Фармацевтичні композиції для інгаляції. Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини й суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках, або їхніх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні носії, як описано вище. Переважно ці композиції вводяться оральним або назальним респіраторним шляхом для досягнення системного ефекту. Композиції в кращих фармацевтично прийнятних розчинниках можуть розпорошуватися за допомогою інертних газів. Розпилені розчини можна вдихати безпосередньо із розпилювального пристрою, або 40 розпилювальний пристрій може підключатися до маски для особи, тенту або дихального апарату надлишкового тиску періодичної дії. Композиції в розчинах, суспензіях або порошках можуть вводитися, переважно орально або назально через пристрої, які забезпечують доставку композиції відповідним чином.

45 Інші фармацевтичні композиції. Фармацевтичні композиції можуть також бути отримані з композицій, описаних у цьому документі, і одного або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів, придатних для під'язичного, буккального, ректального, внутрішньокісткового, внутрішньоочного, інтраназального, епідурального або інтраспінального введення. Препарати для таких фармацевтичних композицій добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Довідник клінічних даних лікарських препаратів, десяте видання, McGraw-Hill, 2002; Pratt і Taylor, eds., Принципи дії лікарських 50 засобів, третє видання, Churchill Livingston, Нью-Йорк, 1990; Katzung, ed., Основна й клінічна фармакологія, дев'яте видання, McGraw Hill, 2003ybg; Goodman і Gilman, eds., Фармакологічні основи терапевтичних засобів, десяте видання, McGraw Hill, 2001; Фармацевтичні науки, Remington, 20e изд., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, Фармакопсія зовнішніх лікарських засобів, тридцять друге видання (The Pharmaceutical Press, Лондон, 1999); всі з яких 55 включені в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі.

Введення сполук або фармацевтичних композицій цього винаходу може здійснюватися будь-яким способом, що забезпечує доставку сполук до ділянки їхньої дії. Ці способи включають оральні шляхи, інтрадуоденальний шлях, парентеральне введення (у тому числі внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне, 60 внутрішньоочеревинне або інфузійне), місцеве (наприклад, трансдермальне застосування),

ректальне введення, через катетер локальної доставки або стент або шляхом інгаляції. Сполуки можуть також вводитися внутрішньожировим або інтратекальним способом.

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

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

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

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

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

Композиції цього винаходу можуть також доставлятися за допомогою просочених пристроїв або пристроїв з покриттям, таких як стент, наприклад, або полімерний циліндр, що вставляється в артерію. Такі способи введення можуть, наприклад, сприяти запобіганню або поліпшенню рестенозу з наступними процедурами, такими як пластика судин. Не обмежуючись певною теорією, припускають, що сполуки цього винаходу можуть сповільнювати або інгібувати міграцію й проліферацію гладких міоцитів в артеріальних стінках, що вносить свій внесок у рестеноз. Сполуки цього винаходу можуть вводитися, наприклад, шляхом локальної доставки через "розпірки" або стент, через стентовий трансплантат, із трансплантатів або з покриття, або оболонки стента. У деяких варіантах втілення винаходу сполука цього винаходу вводиться з матрицею. Така матриця може бути полімерною матрицею й служити для зв'язування сполуки зі стентом. Полімерні матриці, придатні для такого застосування, включають, наприклад, складні поліефіри на основі лактону або співполіефіри, такі як полілактид, полікапролактонгліколід, поліортоефіри, поліангідриди, поліамінокислоти, полісахариди, поліфосфазени, полі(ефір-естеру)співполімери (напр., PEO-PLLA); полідиметилсилоксан, полі(етилєнілвінілацетат), акрилатні полімери й співполімери (напр., полігідроксietил метилметакрилат, полівінілпіролідінон), фторовані полімери, такі як політетрафторетилєн і ефіри целюлози. Придатні матриці можуть не розкладатися або розкладаються помірно із часом, при вивільненні сполуки або сполук. Сполуки цього винаходу можуть наноситися на поверхню стента різними способами, такими як покриття маканням/обертанням, покриття розбризкуванням, покриття зануренням і/або покриття пензликом. Сполуки можуть наноситися в розчиннику, що потім випаровується, утворюючи, таким чином, шар сполуки на стенті. Альтернативно, сполука може бути розташована в тілі стента або імплантанта, наприклад, у мікроканалах або мікропорах. При імплантації сполука дифундує з тіла стента й взаємодіє зі стінкою артерії. Такі стенти можуть бути отримані мочанням стента, що має такі мікропори або мікроканали, у розчин

сполуки цього винаходу в придатному розчиннику, з наступним випаром розчинника. Надлишок ліків на поверхні стента може бути усунутий додатковим швидким промиванням у розчиннику. В інших варіантах втілення винаходу сполуки цього винаходу можуть ковалентно зв'язуватися зі стентом або імплантом. Можуть використовуватися ковалентні зв'язувальні агенти, які розкладаються *in vivo*, приводячи до вивільнення сполуки цього винаходу. Для цих цілей може використовуватися будь-який біорухомий зв'язувальний агент, такий як естерний, амідний або ангідридний зв'язувальний агент. Сполуки цього винаходу можуть додатково вводитися внутрішньом'язово з надувного балона, використововуваного при пластиці судин. Для зниження рестенозу також може використовуватися екстравааскулярне введення сполуки через перикард або адвенціальне введення композицій цього винаходу.

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

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

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

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

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

Активність сполук цього винаходу може бути встановлена за наступною методикою, а також за методикою, описаною нижче в прикладах. Активність кінази оцінюється за вимірюванням введення γ -³³P-фосфату з γ -³³P-АТФ на N-кінцевий мічений субстрат His, що експресується в E. coli і очищається звичайними способами в присутності кінази. Аналіз виконується в 96-лунковому поліпропіленовому планшеті. Інкубаційна суміш (100 мкл) включає 25 мМ Hepes, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 5 мМ β-гліцерофосфату, 100 мМ Na-Ортованадата, 5 мМ DTT, 5 нМ кінази й 1 мкМ субстрату. Інгібітори суспендуються в ДМСО, і всі реакції, включаючи контрольні реакції, виконуються при кінцевій концентрації 1 % ДМСО. Реакції ініціюються додаванням 10 мкМ АТФ (з 0,5 мкМ γ -³³P-АТФ/лунку) і інкубуються при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Додається рівний об'єм 25 % ТСА для припинення реакції й осадження білків. Осаджені білки вловлюються на фільтрувальних пластинах зі скловолокна В, і надлишок міченої АТФ вимивається за допомогою харвестера Tomtec MACH III. Планшети залишаються для висушування на повітрі, а потім додається 30 мкл/лунку препарату Packard Microscint 20, і планшети підраховуються за допомогою Packard TopCount.

У цьому винаході також пропонуються набори. Набори включають сполуку або сполуки цього винаходу, як описано в цьому документі, у придатному упакуванні, і письмовий матеріал, що включає інструкції із застосування, обговорення клінічних випробувань, перелік побічних ефектів і т. п. Такі набори можуть включати також інформацію, таку як посилання на наукову літературу, рекламні вкладиші, результати клінічних випробувань і/або висновки з них тощо, які вказують або визначають активність і/або переваги даної композиції й/або які описують дозування, введення, побічні ефекти, взаємодію з іншими ліками й іншою інформацією, корисну для постачальника лікарських засобів. Така інформація може ґрунтуватися на результатах різних досліджень, наприклад, досліджень із використанням експериментальних тварин, що включають моделі *in vivo*, і досліджень на основі клінічних досліджень людей. Набір може

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

СПОСОБИ

У цьому винаході представлені також способи застосування сполук або фармацевтичних композицій цього винаходу для лікування хворобливих станів, включаючи, але не обмежуючись, захворювання, пов'язані з дисфункцією одного або більше типів РІЗ-кінази. Докладний опис станів і порушень, опосередкованих активністю кінази p110D, представлено далі в публікації Sadu et al., WO 01/81346, що включена в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі для всіх цілей.

Способи лікування, представлені в цьому документі, включають введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки даних винаходів. В одному варіанті втілення цього винаходу представлений спосіб лікування запального порушення, включаючи аутоімунні захворювання ссавців. Спосіб включає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольовату, гідрату або похідного. Приклади аутоімунних захворювань включають, не обмежуючись, гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ), хворобу Аддісона, антифосфоліпідний синдром (АФС), апластичну анемію, аутоімунний гепатит, целіакію, хворобу Крона, цукровий діабет (типу 1), синдром Гудпасчера, хворобу Грейвса, синдром Гийена-Барре (СГБ), зоб Хасимото, червоний вовчак, розсіяний склероз, міастенію, синдром опсоклонуса-міоклонуса, (ОМС), неврит зорового нерва, тиреоїдит Орда, пемфігус, поліартрити, первинний біліарний цироз печінки, псоріаз, ревматоїдний артрит, синдром Рейтера, артеріїт Такаюсу, скроневий артеріїт (також відомий як "гігантський артеріїт"), теплу аутоімунну гемолітичну анемію, гранулематоз Вегенера, алопецію, хворобу Шагаса, синдром хронічної втоми, вегетативну дистонію, ендометріоз, гнійний гідраденіт, інтерстиціальний цистит, нейроміотонію, саркоїдоз, склеродермію, неспецифічний виразковий коліт, вітіліго й вульводинію. Інші захворювання включають резорбцію кісткової тканини й тромбоз.

У деяких варіантах втілення винаходу спосіб лікування запалення або аутоімунних порушень включає введення пацієнтові (напр., ссавцеві) терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук цього винаходу, які селективно інгібують РІЗК- δ і/або РІЗК- γ у порівнянні з усіма іншими РІЗ-кіназами типу I. Таке селективне інгібування РІЗК- δ і/або РІЗК- γ може бути корисним для лікування будь-яких захворювань або станів, описаних у цьому документі. Наприклад, селективне інгібування РІЗК- δ може сповільнювати запальні реакції, пов'язані із запальними захворюваннями, аутоімунним захворюванням або хворобами, пов'язаними з небажаною імунною реакцією, включаючи, не обмежуючись, астму, емфізему, алергію, дерматити, ревматоїдний артрит, псоріаз, червоний вовчак або реакцію "трансплантат проти хазяїна". Селективне інгібування РІЗК- δ може додатково забезпечувати зниження запалення або небажаної імунної реакції без супутнього зниження здатності послабляти бактеріальну, вірусну й/або грибкову інфекцію. Селективне інгібування обох РІЗК- δ і РІЗК- γ може бути корисним для інгібування запальної реакції у пацієнта більшою мірою, у порівнянні з інгібіторами, селективно інгібуючими РІЗК-5 або РІЗК- γ окремо. В одному аспекті один або більше зазначених способів є ефективними для зниження антиген-специфічного вироблення антитіл in vivo приблизно в 2 рази, 3 рази, 4 рази, 5 разів, 7,5 разів, 10 разів, 25 разів, 50 разів, 100 разів, 250 разів, 500 разів, 750 разів або близько 1000 разів або більше. В іншому аспекті один або більше зазначених способів є ефективними для зниження антиген-специфічного вироблення IgG3 і/або IgM in vivo приблизно в 2 рази, 3 рази, 4 рази, 5 разів, 7,5 разів, 10 разів, 25 разів, 50 разів, 100 разів, 250 разів, 500 разів, 750 разів або близько 1000 разів або більше.

В одному аспекті один або більше зазначених способів є ефективними для поліпшення симптомів, пов'язаних з ревматоїдним артритом, включаючи, не обмежуючись, зниження припухлості суглобів, зниження анти-колагенового рівня в сироватці крові й/або скорочення патології суглобів, таких як резорбція кістей, ушкодження хрящів, Панус і/або запалення. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження запалення щиколотки

щонайменше приблизно на 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 % або близько 75 %-90 %. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження запалення коліна щонайменше приблизно на 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 % або близько 75 %-90 % або більше. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження рівня колагена анти-типу II у сироватці крові щонайменше приблизно на 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 24 %, 25 %, 30 %, 35 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 86 %, 87 %, або близько 90 % або більше. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження показників гістопатології щиколотки приблизно на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % або більше. В іншому аспекті зазначені способи є ефективними для зниження показників гістопатології коліна приблизно на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % або більше.

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

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

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

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

У число пацієнтів, які можуть проходити лікування сполукою цього винаходу або їх фармацевтично прийнятними солями, естерами, проліками, сольватами, гідратами або похідними, у відповідності зі способами цього винаходу, можна включити, наприклад, пацієнтів з діагнозом псоріаз; рестеноз; атеросклероз; ДГПЗ, рак молочної залози, такий як карцинома з

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

Пацієнти, які можуть проходити лікування сполукою цього винаходу або їх фармацевтично прийнятними солями, естерами, проліками, сольватами, гідратами або похідними, у відповідності зі способами цього винаходу, включають, наприклад, пацієнтів з діагнозом станів, включаючи, не обмежуючись, невриному слухового нерва, аденокарциному, рак надниркової залози, анальний рак, ангіосаркому (наприклад, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліосаркому, гемангіосаркому), доброякісну моноклональну гамопатію, рак жовчного міхура (наприклад, холангіокарциному), рак сечового міхура, рак молочної залози (наприклад, аденокарциному молочної залози, папілярний рак молочної залози, рак молочної залози, медулярний рак молочної залози), рак мозку (наприклад, менінгіому, гліому, наприклад, астроцитому, олігодендрогліому; медулобластому), рак бронхів, рак шийки матки (наприклад, аденокарциному шийки матки), хоріокарциному, хордому, краніофарінгіому, колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки, рак прямої кишки, аденокарциному товстої кишки), епітеліальну карциному, епендимому, ендотеліосаркому (наприклад, саркому Капоши, множинну ідіопатичну геморагічну саркому), рак ендометрія, рак стравоходу (наприклад, аденокарциному стравоходу, аденокарциному Барретта), саркому Юїнга, звичайну гіперуозинофілію, рак шлунка (наприклад, аденокарциному шлунка), шлунково-кишкові стромальні пухлини (ШКСР), рак голови й шиї (наприклад, плоскоклітинну карциному голови й шиї, рак ротової порожнини (наприклад, плоскоклітинну карциному рота (ПКР)), хворобу важких ланцюгів (наприклад, хворобу альфа-ланцюга, хворобу гамма-ланцюга, хворобу мюланцюга), гемангіобластому, запальні міофібробластні пухлини, імуноцитний амілоїдоз, рак нирок (наприклад, пухлину нефробластому, відому як пухлина Вільмса, клітинну карциному нирок), рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярний рак (ГЦК), злоякісну гепатому), рак легенів (наприклад, бронхогенну

карциному, дрібноклітинний рак легенів (ДРЛ), недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ), аденокарциному легенів), лейкемію (наприклад, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), що включає ГЛЛ В-Лінії й ГЛЛ Т-Лінії, хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), пролімфоцитну лейкемію (ПЛЛ), лейкоз ворсистих клітин (ЛВК) і макроглобулінемію Вальденстрема (МВ); периферичну Т-Клітинну лімфому (ПТКЛ), вікову Т-Клітинну лейкемію/лімфома (ВТЛ), шкірну Т-Клітинну лімфому (ШТКЛ), великий гранульований лімфолейкоз (ВГЛ), хворобу Ходжкіна й хворобу Ріда-Стемберга; гострий мієлолейкоз (ГМЛ), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ)), лімфоми (наприклад, лімфома Ходжкіна (ЛХ), неходжкінська лімфома (НХЛ), фолікулярна лімфома, дифузійну великоклітинну В-Клітинну лімфому (В-ВКЛ), клітинну лімфому мантиї (МКЛ)), лейоміосаркому (ЛМС), мастоцитоз (наприклад, системний мастоцитоз), множинну мієлому (ММ), мієлодиспластичний синдром (МДС), мезотеліому, мієлопроліферативні розлади (МПР) (наприклад, поліцитемію Віра (ПВ), ідіопатичний тромбоцитоз (ІТ), ідіопатичну мієлоїдну метаплазію (АММ), відому за назвою мієлофіброз (МФ), хронічний мієлофіброз, хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), хронічний нейтрофільний лейкоз (ХНЛ), гіпереозинофільний синдром (ГЕК)), нейробластому, нейрофіброму (наприклад, нейрофіброматоз (НФ) типу 1 або типу 2, шваноматоз), нейроендокринний рак (наприклад, гастроентеропанкреатичні нейроендокринні пухлини (ГЕП-НЕО), карциноїдні пухлини), остеосаркому, рак яєчників (наприклад, цистаденокарциному, ембріональну карциному яєчників, аденокарциному яєчників), хворобу вульви Педжета, хворобу статевого члена Педжета, папілярну аденокарциному, рак підшлункової залози (наприклад, панкреатичну аденокарциному, інтрадуктальні папілярні муцинозні новоутворення (ІПМН)), пухлину епіфізу, примітивну нейроектодермальну пухлину (ПНТ), рак передміхурової залози (наприклад, аденокарциному передміхурової залози), рабдоміосаркому, ретинобластому, рак слинних залоз, рак шкіри (наприклад, плоскоклітинний рак (ПКР), кератоакантому (КА), меланому, базально-клітинну карциному (БКК)), дрібноклітинний рак кишечника (наприклад, рак апендікса), саркому м'яких тканин (наприклад, злоякісну фіброзну гістіоцитому (ЗФГ), ліпосаркому, злоякісну пухлину оболонки периферичних нервів (ЗПОПН), хондросаркому, фібросаркому, міксосаркому), рак сальної залози, рак потових залоз, синовіому, рак яєчок (наприклад, семіному, ембріональну карциному яєчок), рак щитовидної залози (наприклад, папілярний рак щитовидної залози, папілярну тироїдну карциному (ПТК), медулярний рак щитовидної залози), і макроглобулінемію Вальденстрема.

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

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

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

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

Крім того, сполуки, описані в цьому документі, можуть використовуватися для лікування бурситу, вовчаку, гострого розсіяного енцефаломієліту (ОРЕМ), хвороби Аддісона, антифосфоліпідного синдрому (АФС), апластичної анемії, аутоімунного гепатиту, целиакії, хвороби Крона, цукрового діабету (типу 1), синдрому Гудпасчера, Базедової хвороби, синдрому Гійєна-Барре (СГБ), хвороби Хашимото, запальних захворювань кишечника, системного червоного вовчаку, важкої міастенії, синдрому міоклонуса опсоклонуса (ОМС), невриті зорового нерва, тиреоїдиті Орда, остеоартриті, увеоретиніті, пухирчатки, поліартритів, первинного біліарного цирозу печінки, синдрому Рейтера, артеріїту Такаюсу, тимчасового артеріїту, теплої аутоімунної гемолітичної анемії, гранулематозу Вегенера, алопеції, хвороби Шагаса, синдрому хронічної втоми, вегетативної дистонії, ендометріозу, гнійного гідраденіту, інтерстиціального циститу, нейроміотонії, саркоїдозу, склеродермії, неспецифічного виразкового коліту, вітиліго, вульводинії, апендіциту, артеріїту, артриту, блефариту, бронхіоліту, бронхіту, цервіциту, холангіту, холецистити, хоріоамніоніту, коліту, кон'юнктивіту, циститу, дакріоаденіту,

дерматоміозиту, ендокардиту, ендометриту, ентериту, ентероколіту, епікондиліту, епідидимиту, фасциїту, фіброзиту, гастриту, гастроентериту, запалення ясен, гепатиту, гідраденіту, ілеїту, іриту, ларингіту, маститу, менінгіту, мієліту, міокардиту, міозиту, нефриту, омфалиту, оофориту, орхиту, остеомієліту, отиту, панкреатиту, паротиту, перикардиту, перитоніту, фарингіту, плевриту, флебіту, пневмоніту, проктиту, простатиту, пієлонефриту, риніту, сальпінгіту, синуситу, стоматиту, синовіту, тендиніту, тонзиліту, увеїту, вагініту, васкуліту або вульвіту.

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

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

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

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

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

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

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

Цей винахід додатково представляє способи модулювання активності кінази шляхом взаємодії кінази з такою кількістю сполуки цього винаходу, який досить для модулювання активності цієї кінази. Модулюванням може бути інгібування або активація активності кінази. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази шляхом взаємодії кінази з такою кількістю сполуки цього винаходу, яка є достатньою для інгібування активності цієї кінази. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в розчині шляхом взаємодії зазначеного розчину з такою кількістю сполуки цього винаходу, який досить для інгібування активності цієї кінази в зазначеному розчині. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в клітині шляхом взаємодії зазначеної клітини з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеній клітині. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в тканині шляхом взаємодії зазначеної тканини з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеній тканині. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в організмі шляхом взаємодії зазначеного організму з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеному організмі. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в організмі тварини шляхом взаємодії зазначеного організму тварини з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеному організмі тварини. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в організмі ссавця шляхом взаємодії зазначеного організму ссавця з такою кількістю сполуки цього винаходу, який досить для інгібування активності цієї кінази в організмі ссавця. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності кінази в організмі людини шляхом взаємодії зазначеного організму людини з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї кінази в зазначеному організмі людини. У деяких варіантах втілення винаходу % активності кінази після взаємодії кінази із сполукою цього винаходу становить менш, ніж 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 99 % активності кінази під час відсутності зазначеного етапу взаємодії.

У деяких варіантах втілення винаходу кіназою є ліпідкіназа або протеїнкіназа. У деяких варіантах втілення винаходу кіназа вибрана із групи, що складається з PI3-кіназ, що включає різні ізоформи, такі як PI3-кіназа б, PI3-кіназа в, PI3-кіназа г, PI3 кіназа д; ДНК-РК; mTor; Abl, VEGFR, рецептор ефрину B4 (EphB4); тирозинкіназа рецептори TEK (TIE2); FMS-Зв'язана тирозинкіназа 3 (FLT-3); рецептор фактору росту тромбоцитів (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-

1; Hck; Src; рецептор епідермального фактору росту (EGFR); KIT; інсуліновий рецептор (IR) і IGFR.

Цей винахід додатково представляє способи модулювання активності PI3-кінази шляхом взаємодії PI3-кінази з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої достатньо для модулювання активності цієї PI3 кінази. Модулюванням може бути інгібування або активація активності PI3 кінази. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності PI3 кінази шляхом взаємодії PI3 кінази з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї PI3 кінази. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності PI3 кінази. Таке інгібування може мати місце в розчині, у клітині, що експресує одну або більше PI3 кіназ, у тканині, що включає клітини, які експресують одну або більше PI3 кіназ, або в організмі, що експресує одну або більше PI3 кіназ. У деяких варіантах втілення цього винаходу представлені способи інгібування активності PI3 кінази в організмі тварини (включаючи ссавців, таких як людина) шляхом взаємодії зазначеного організму тварини з такою кількістю сполуки цього винаходу, якої є достатньо для інгібування активності цієї PI3 кінази в зазначеному організмі тварини.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ

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

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

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

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

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

Сполуки цього винаходу можуть входити в композиції або вводитися пацієнтові в сполученні з іншими засобами, які впливають на ослаблення симптомів запальних станів, таких як енцефаломієліт, астма й інші захворювання, описані в цьому документі. Ці засоби включають нестероїдні протизапальні препарати (НПВП), напр., ацетилсаліцилову кислоту; ібупрофен; напроксен; індометацин; набуметон; толметин; і т. п. Кортикостероїди використовуються для зниження запалення й придушення активності імунної системи. Найбільше, що прописується часто ліками, цього типу є преднізон. Хлорохін (арален) або гідроксихлорохін (плаквеніл) можуть бути дуже корисними для деяких пацієнтів з вовчаком. Їх найбільше часто прописують при шкірних і суглобних симптомах вовчаку. Азатіоприн (імуран) і циклофосфамід (цитоксан) придушують запалення й схильні до придушення імунної системи. Інші агенти, напр., метотрексат і циклоспорин, використовуються для регуляції симптомів вовчаку. Антикоагулянти

використовуються для запобігання швидкого згортання крові. Їхній асортимент варіює від аспірину в дуже низьких концентраціях, що запобігає злипанню тромбоцитів, до гепарину/кумадіну. Інші сполуки, використовувані при лікуванні вовчаку, включають белімуаб (Бенліста®).

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

У деяких варіантах втілення винаходу хіміотерапевтичні засоби вибрані із групи, що складається з митотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, анти-метаболітів, інтеркаліруючих антибіотиків, інгібіторів фактору росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної реакції, анти-гормонів, інгібіторів ангіогенезу й анти-андрогенів. Необмежуваними прикладами є хіміотерапевтичні засоби, цитотоксичні агенти, непептидні маленькі молекули, такі як Глівек (імаїніб мезилат), Велкад (бортезоміб), Казодекс (бікалутамід), Іресса (гефітініб) і Адриаміцин, а також носії хіміотерапевтичних агентів. Необмежуючі приклади хіміотерапевтичних засобів включають алкілюючі агенти, такі як тіотепа й циклофосфамід (Цитоксан™); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азіридини таких як бензодоба, карбоквон, метуредоба й уредоба; етиленіміни й метиламеламіни, у тому числі альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилломеламін; азотисті іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретамін оксиду гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урамустин; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, ранімустин; антибіотики, такі як аклациномізин, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцин, кактіноміцин, каліхеаміцин, карабіцин, карміноміцин, карзинофілін, Казодекс™, хромоміцин, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, митоміцин, мікофенолова кислота, ногаламіцин, оливоміцин, пепломіцин, потфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-ФУ), аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; пуринові аналоги, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; піримідинові аналоги, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азаурідин, кармофур, цитарабін, дидезоксіурідин, доксифлулідин, еноцитабін, флоксурідин, андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестостерон, анти-надниркова залоза, такі як аміноглютетимід, митотан, трилостан; підкріплювачі фолієвої кислоти, такі як фролінова кислота; ацеглатон; альдофосфамід глікозид; амінолевулінова кислота; амсакрин; бестрабуцил, бісантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфомітин; еліптінію ацетат; етоглюцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентинан; лонідамін; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; подофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK.R™; разоксан; сизофіран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; митобронітол; митолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ара-С"); циклофосфамід; тіотепа; таксани, наприклад, паклітаксел (Таксол™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Прінстон, Нью-Джерсі) і доцетаксел (Таксотер™, Rhone-Poulenc Rorer, Антоній, Франція); ретиноєва кислота; еспераміцин, капецитабін, і фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні кожного з вище перерахованих. Також у якості придатних хіміотерапевтичних засобів поліпшення клітин включені анти-гормональні засоби, які регулюють або інгібують дію гормонів на пухлині, такі як анти-естрогени, включаючи, наприклад, тамоксифен (Нолвадекс™), ралоксифен, ароматаза-інгібуючі 4(5)-імідазоли, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон і тореміфен (Фарестон); і анти-андрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гозерелін; хлорамбуцил; гемцитабін; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; платинові аналоги, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; платина; етопозид (VP-16); ізофосфамід; митоміцин 3; митоксантрон; вінкрестин; винорелбін; навелбін; новантрон; теніпозид; дауноміцин; аміноптерин; кселода; ібандронат; камптотецин-11 (ЦПТ-11); інгібітор топоізомерази RFS 2000; диформетилорнітин (ДФМО). При необхідності сполуки або фармацевтичні композиції цього винаходу можуть використовуватися в комбінації зі звичайно

протираковими ліками, що прописуються, такими як Герцептин®, Авастин®, Ербитукс®, Ритуксан®, Таксол®, Аримідекс®, Таксотер® і Велкейд®.

Інші хіміотерапевтичні засоби включають, не обмежуючись, антиестрогени (наприклад, тамоксифен, ралоксифен і мегестрол), агоністи ЛГРГ (наприклад, гозерилін і лейпролід), антиандроєни (наприклад, флутамід і бікалутамід), фотодинамічну терапію (наприклад, вертопорфін (BPD-MA), фталоціанін, фотосенсибілізатор Рс4 і деметокси-гіпокселін (2BA-2-DMHA)), азотисті іприти (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід, трофосфамід, хлорамбуцил, естрамустин і мелфалан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин (BCNU) і ломустин (CCNU)), алкілсульфонати (наприклад, бусульфан і треосульфат), триазени (наприклад, дакарбазин, темозоломід), що містять платину сполуки (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин), алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрестин, вінбластин, віндезин і винорельбіном), таксоїди (наприклад, паклітаксел або еквіваленти паклітаксела, такі як паклітаксел, пов'язаний з наночастками альбуміну (Абраксан), паклітаксел, пов'язаний з докозагексанівою кислотою (ДГК-Паклітаксел, Таксопрексин), поліглутамат-зв'язаний паклітаксел (Пг-Паклітаксел, паклітаксела поліглумекс, КТ-2103, Ксіотакс), пухлино-активовані проліки (ПАП) ANG1005 (Angiopеп-2, пов'язаний із трьома молекулами паклітакселу), паклітаксел-ЕС-1 (паклітаксел, пов'язаний з erbB 2-пептидом, що розпізнає, ЕС-1) і глюкозосполучений паклітаксел, наприклад, 2'-паклітаксел метил-2-глюкопіранозилсукцинат; доцетаксел, таксол), епіподофіліни (наприклад, етопозид, етопозид фосфат, теніпозид, топотекан, 9-амінокамптотецин, камптоїринотекан, іринотекан, криснатол, мітоміцин С), антиметаболіти, інгібітори DHFR (наприклад, метотрексат, дихлорметотрексат, триметотрексат, едатрексат), інгібітори дегідрогенази IMP (наприклад, мікофенолова кислота, тіазофуридин, рибавірин і EICAR), інгібітори рибонуклеотид-редуктази (наприклад, гідроксисечовина й дефероксамін), аналоги урацила (наприклад, 5-фторурацил (5-ФУ), флоксурідин, доксифлуридин, ратітрексед, тегафур-урацил, капецитабін), аналоги цитозина (наприклад, цитарабін (Ара С), цитозинарабінозид і флударабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин і тіогуанін), аналоги вітаміну D3 (наприклад, EB 1089, CB 1093 і KN 1060), інгібітори ізопреніляції (наприклад, ловастатин), дофамінергічні нейротоксини (наприклад, іон 1-метил-4-фенілпіримідинію), інгібітори клітинного циклу (наприклад, стауроспорин), актиноміцин (наприклад, актиноміцин D, дактиноміцин), блеоміцин (наприклад, блеоміцин A2, блеоміцин B2, пепломіцин), антрацикліни (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, пегільований ліпосомальний доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, пірарубіцин, зорубіцин, митоксантрон), інгібітори МЛУ (наприклад, верапаміл), інгібітори Ca²⁺ АТФ-Ази (наприклад, тапсігаргін), іматиніб, талідомід, леналідомід, інгібітори тирозинкінази (наприклад, аксітиніб (AG013736), босутиніб (SKI-606), цедираніб (Рецентин™, AZD2171), дазатиніб (Сприцел®, BMS-354825), ерлотиніб (Тарцева®), гефітиніб (Пресса®), іматиніб (Гливек®, CGP57148B, STI-571), лапатиніб (Тикерб®, Тиверб®), лестауртиніб (CEP-701), нератиніб (NKI-272), нілотиніб (Тасигна®), семаксаніб (семаксиніб, SU5416), сунітиніб (Сутент®, SU11248), тоцераніб (Па ладіа®), вандетаніб (Зактима®, ZD6474), ваталаніб (PTK787, PTK/ZK), трастузумаб (Герцептин®), бевацизумаб (Авастин®), ритуксимаб (Ритуксан®), цетуксимаб (Ербитукс®), панитумумаб (Вектибікс®), ранібізумаб (Люцентис®), нілотиніб (Тазигна®), сорафеніб (Нексавар®), еверолімус (Афінитор®), алемтузумаб (Кемпас®), гемтузумаба озогаміцин (Мілотарг®), темсіролімус (Торисел®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довітиніба лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (Товок™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (Варгатеф®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тивозаніб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 і/або XL228), інгібітори протеасоми (наприклад, бортезоміб (Велкейд®)), інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, темсіролімус (CCI-779), еверолімус (RAD-001), ридафоролімус, AP23573 (Ариад), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), ПФ-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) і OSI-027 (OSI)), облімерсен, гемцитабін, карміноміцин, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамід, дакарбазин, прокарбазин, преднізолон, дексаметазон, кампатецин, плікаміцин, аспарагіназа, аміноптерин, метоптерин, порфіроміцин, мелфалан, лейрозидин, лейрозин, хлорамбуцил, трабектедин, прокарбазин, дискодермолід, карміноміцин, аміноптерин і гексаметилмеламін.

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

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

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

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

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

Агенти анти-ангіогенеза, такі як інгібітори MMP-2 (матрикс-металопротейнази 2), інгібітори MMP-9 (матрикс-металопротейнази 9) і інгібітори COX-11 (циклооксигенази 11) можуть використовуватися в сполученні із сполукою цього винаходу й фармацевтичних композицій, описаними в цьому документі. Приклади придатних інгібіторів COX-II включають Целебрекс™ (алекоксиб), валдекоксиб і рофекоксиб. Приклади придатних інгібіторів матрикс-металопротейнази описані в публікаціях WO 96/33172 (опублікованій 24 жовтня 1996 року), WO 96/27583 (опублікованій 7 березня 1996 року), заявці на Європейський патент № 97304971.1 (поданій 8 липня 1997 року), заявці на Європейський патент № 99308617.2 (поданій 29 жовтня 1999 року), WO 98/07697 (опублікованій 26 лютого 1998 року), WO 98/03516 (опублікованій 29 січня 1998 року), WO 98/34918 (опублікованій 13 серпня 1998 року), WO 98/34915 (опублікованій 13 серпня 1998 року), WO 98/33768 (опублікованій 6 серпня 1998 року), WO 98/30566 (опублікованій 16 липня 1998 року), заявці на Європейський патент № 606046 (опублікованій 13 липня 1994 року), публікації Європейського патенту 931788 (опублікованій 28 липня 1999 року), WO 90/05719 (опублікованій 31 травня 1990 року), WO 99/52910 (опублікованій 21 жовтня 1999 року), WO 99/52889 (опублікованій 21 жовтня 1999 року), WO 99/29667 (опублікованій 17 червня 1999 року), заявці на Міжнародний патент РСТ № РСТ/IB98/01113 (поданій 21 липня 1998 року), заявці на Європейський патент № 99302232.1 (поданій 25 березня 1999 року), заявці на патент Великобританії № 9912961.1 (поданій 3 червня 1999 року), попередній заявці на патент США № 60/148464 (поданій 12 серпня 1999 року), патенті США 5863949 (виданому 26 січня 1999 року), патенті США 5861510 (виданому 19 січня 1999 року) і публікації Європейського патенту 780386 (опублікованій 25 червня 1997 року), всі з яких включені в цю заявку шляхом посилання в повному обсязі. Кращими інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є інгібітори, які слабо інгібують або не інгібують MMP-1. Більш кращими є ті, які селективно інгібують MMP-2 і/або AMP-9 у порівнянні з іншими матрикс-металопротейназами (MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8,

MMP-10, MMP-II, MMP-12 і MMP-13). Конкретними прикладами інгібіторів MMP, використовуваних у цьому винаході, є AG-3340, RO 32-3555 і RS 13-0830.

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

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

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

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

Інші типові терапевтичні засоби, придатні для комплексної терапії, включають, не обмежуючись, агенти, описані вище, променеву терапію, гормональні антагоністи, гормони і їхні релізінг-фактори, тироїди й антитироїдні ліки, естрогени й прогестини, андрогени, адренотропні гормони; адренотропічні стероїди і їхні синтетичні аналоги; інгібітори синтезу й дії адренотропічних гормонів, інсулін, оральні гіпоглікемічні агенти, і фармакологію ендокринної підшлункової залози, агенти, що діють на кальціфікацію й ремоделювання кістки: кальцій, фосфат, паратироїдний гормон, вітамін D, кальцітонін, вітаміни, такі як водорозчинні вітаміни, комплекс вітамінів B, аскорбінова кислота, жиророзчинні вітаміни, вітаміни A, K і E, фактори росту, цитокіни, хемокини, агоністи й антагоністи мускаринових рецепторів; агенти антихолінергічні; агенти, що діють на нервово-м'язові сполуки й/або вегетативні ганглії; катехоламіни, симпатоміметичні ліки й агоністи або антагоністи адренергічних рецепторів; і агоністи й антагоністи рецепторів 5-гідрокситриптаміну (5-ГТ, серотонін).

Терапевтичні агенти також включають засоби проти болю й запалень, такі як гістамін і антагоністи гістаміна, брадикинін і антагоністи брадикиніна, 5-гідрокситриптамін (серотонін), ліпідні речовини, отримані при біотрансформації продуктів селективного гідролізу мембранних

фосфоліпідів, ейкозаноїди, простагландини, тромбосани, лейкотриєни, аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, обезболювальні жарознижуючі засоби, агенти, що інгібують синтез простагландинів і тромбосанів, селективні інгібітори індукованої циклооксигенази, селективні інгібітори індукованої циклооксигенази-2, фізіологічно активні речовини, гормони паракрину, соматостатин, гастрин, цитокіни, опосередковані взаємодії, що входять у гуморальну й клітинну імунну реакцію, ліпід-похідні фізіологічно активні речовини, ейкозаноїди, β -адренергічні агоністи, іпратропій, глюкокортикоїди, метилксантини, блокатори натрієвого каналу, агоністик опіоїдних рецепторів, блокатори кальцієвого каналу, стабілізатори мембран і інгібітори лейкотриєну.

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

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

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

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

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

Сполуки, описані в цьому документі, можуть використовуватися в комбінації з агентами, описаними в цьому документі, або з іншими придатними агентами, залежно від стану, що підлягає лікуванню. Тому в деяких варіантах втілення цього винаходу сполуки вводяться разом з іншими агентами, як описано вище. При використанні в комбінаторній терапії, сполуки, описані в цьому документі, можуть вводитися із другим агентом одночасно або роздільно. Комбіноване введення може включати одночасне введення двох агентів в одній лікарській формі, одночасне введення в окремих лікарських формах або роздільне введення. Тобто сполука, описана в цьому документі й кожній з агентів, описаних вище, можуть бути змішані разом в одній лікарській формі й вводитися одночасно. Альтернативно, сполуки цього винаходу й кожної з агентів, описаних вище, можуть вводитися одночасно, при цьому обидва агента присутні у вигляді окремих композицій. В іншому варіанті, сполука цього винаходу може вводитися безпосередньо слідом за введенням кожного з агентів, описаних вище, або навпаки. У протоколі роздільного введення сполуки цього винаходу й один з агентів, описаних вище, може вводитися з інтервалом у кілька хвилин, або в кілька годин, або в кілька днів.

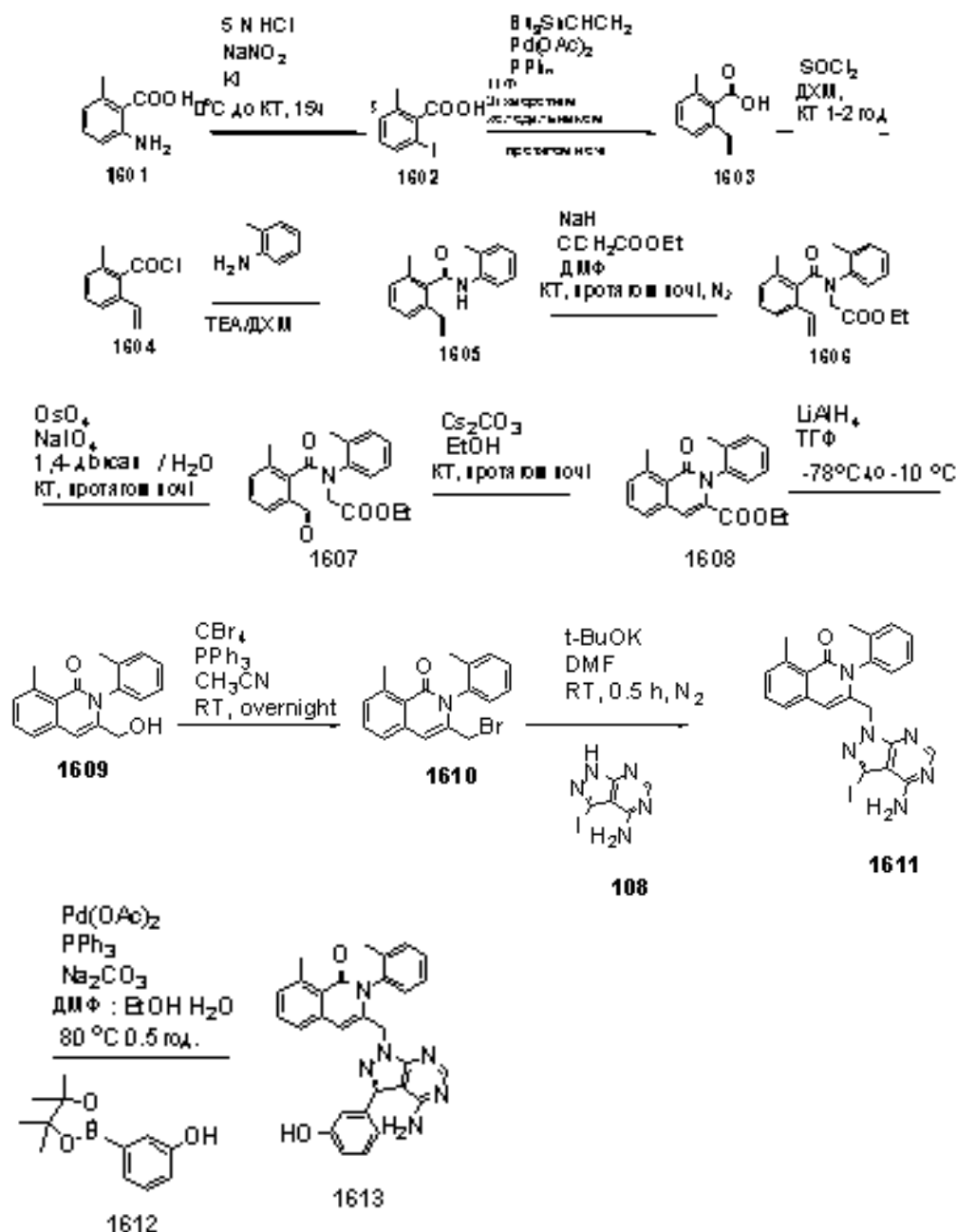
Приклади й препарати, представлені нижче, додатково ілюструють і є прикладом сполук цього винаходу й способів одержання таких сполук. Варто розуміти, що рамки цього винаходу жодним чином не обмежуються рамками наступних прикладів і препаратів. У наступних прикладах молекули з одним хіральним центром,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

існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть бути отримані способами, відомими фахівцям у даній галузі.

ПРИКЛАДИ

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

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



Розчин 2-аміно-6-метилбензойної кислоти (1601) (106,5 г, 705 ммоль) в H₂O (200 мл) остидили до 0-5 °С, повільно додали конц. HCl (250 мл). Розчин перемішували протягом 15 хвилин при 0-5 °С. По краплях додали розчин нітриту натрію (58,4 г, 6,85 моль) в H₂O (120 мл) при 0-5 °С, і отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім отриманий розчин додали до розчину KI (351 г, 2,11 моль) в H₂O (200 мл), і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин вилили в крижану воду (2000 мл) і екстрагували етилацетатом (3×1000 мл). Об'єднаний органічний шар промили водяним розчином NaOH (15 %, 3×200 мл). Водний шар підкислили до pH = 1 і екстрагували етилацетатом (3×1000

мл). Об'єднаний органічний шар висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, 2-йод-6-метилбензойну кислоту (1602) (145 г, вихід 79 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаної суміші 2-йод-6-метилбензойної кислоти (1602) (105 г, 400 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27 г, 120 ммоль) і PPh_3 (63 г, 240 ммоль) у ТГФ (1000 мл) при кімнатній температурі додали трибутил(вініл)олово (152 г, 480 ммоль). Отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували *in vacuo*. Залишок вилили в крижану воду (1000 мл) і екстрагували етилацетатом (3×1000 мл). Об'єднаний органічний шар промили водяним розчином NaOH (15 %, 5×200 мл). Об'єднаний водний шар підкислили до $\text{pH} = 1$ і екстрагували етилацетатом (3×1000 мл). Об'єднаний органічний шар висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт 2-метил-6-вінілбензойну кислоту (1603) (61 г, вихід 95 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

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

Суміш о-толуїдину (45 г, 420 ммоль) і триетиламіну (71 г, 70 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. До цієї суміші додали 2-метил-6-вінілбензоїлхлорид (1604) (63 г, 35 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин вилили у воду (300 мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (3×200 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт. Неочищений продукт суспендували в ІРЕ (ізопропіловий ефір) (300 мл), перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, і одержали заданий продукт 2-метил-N-о-толil-6-вінілбензамід (1605) (81 г, вихід 80 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До розчину 2-метил-N-о-толil-6-вінілбензаміду (1605) (80 г, 320 ммоль) у ДМФ (250 мл) при кімнатній температурі повільно додали NaNH (60 % у мінеральному маслі, 25,6 г, 640 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші додали етилхлорацетат (78 г, 640 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин вилили у воду (500 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в MeOH (160 мл), перемішували з дефлегматором протягом 10 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, і одержали заданий продукт, етил 2-(2-метил-N-о-толil-6-вінілбензамідо)ацетат (1606) (67 г, вихід 62 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаної суміші етил 2-(2-метил-N-о-толil-6-вінілбензамідо)ацетату (1606) (67 г, 200 ммоль) в 1, 4-діоксані (300 мл) і H_2O (100 мл) при кімнатній температурі додали тетроксид осмію (20 мг) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші додали періодат натрію (86 г, 400 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш відфільтрували через силікагель (10 г), фільтрат екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином (100 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і додатково висушили залишок *in vacuo*, одержали заданий продукт етил 2-(2-форміл-6-метил-N-о-толilбензамідо)ацетат (1607) (38 г, вихід 57 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину етил 2-(2-форміл-6-метил-N-о-толilбензамідо)ацетату (1607) (38 г, 112 ммоль) в EtOH (200 мл) і етилацетаті (100 мл) при кімнатній температурі додали карбонат цезію (22 г, 112 ммоль). Отриману суміш дегазували й пропустили через неї аргон три рази, а потім перемішували при 50 °С протягом 5 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а фільтрат концентрували *in vacuo*. Залишок вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в ІРЕ (120 мл), нагрівали з дефлегматором протягом 10 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo* і одержали заданий продукт етил 8-метил-1-оксо-2-о-толil-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (1608) (28 г, вихід 77 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину гідриду літію-алюмінію (8,28 г, 218 ммоль) у безводному ТГФ (500 мл) при -78 °С в атмосфері азоту повільно, протягом 10 хвилин, додали етил 8-метил-1-оксо-2-

толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (1608) (28 г, 87 ммоль). Отриману суміш залишили нагріватися до -30°C , перемішували протягом 30 хвилин, і дані ТШХ показали завершення реакції. Реакційну суміш остудили до -78°C і повільно додали воду (50 мл). Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт вилили у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (30 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1609) (22 г, вихід 92 %) у вигляді твердої білої речовини.

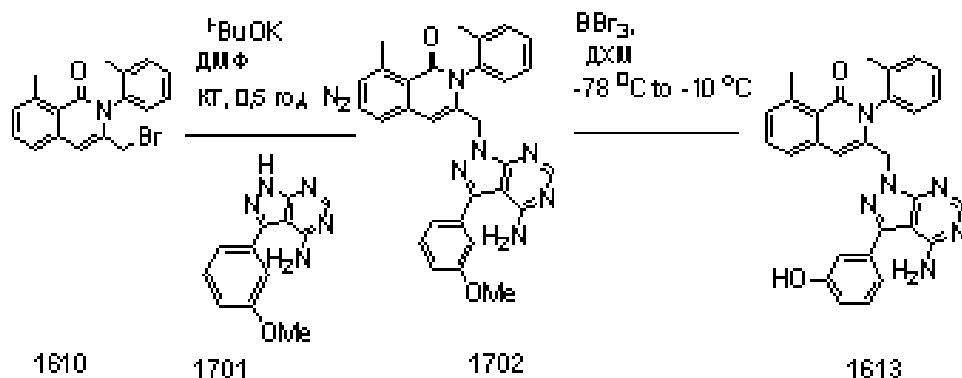
До перемішаного розчину ДМФ (11,5 г, 158 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) при 0°C повільно додали PBr_3 (25,6 г, 95 ммоль), і отриману суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Повільно додали 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1609) (22 г, 78,8 ммоль). Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 30 хвилин. Повільно додали насичений водяний розчин NaHCO_3 (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в ІРЕ (50 мл) і потім перемішували протягом 10 хвилин. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1610) (21 г, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини.

У безводному ДМФ (150 мл) розчинили 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (108) (10,8 г, 41,4 ммоль) і трет-бутоксид калію (4,4 г, 40 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1610) (13,7 г, 40 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (300 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували приблизно до 100 мл *in vacuo*, осад зібрали фільтрацією й одержали першу порцію заданого продукту 3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-ону (1611) (12 г, вихід 60 %) у вигляді твердої білої речовини. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) і одержали другу порцію заданого продукту, 3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-ону (1611) (6 г, вихід 30 %) у вигляді твердої білої речовини.

3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1611) (13 г, 24,9 ммоль) і 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол (1612) (6,6 г, 30 ммоль) розчинили в ДМФ- $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ (120 мл, 40 мл, 40 мл). Послідовно додали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,684 г, 7,5 ммоль), PPh_3 (3,935 г, 15 ммоль) і Na_2CO_3 (13,25 г, 125 ммоль). Отриману суміш дегазували й три рази пропустили через неї аргон, а потім перемішували при 100°C протягом 1 години. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували *in vacuo*. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) і одержали продукт (1613, сполука 13 у таблиці 4) (9 г, вихід 76 %) у вигляді злегка жовтої твердої речовини. Потім отриманий продукт суспендували в EtOH (100 мл) і нагрівали з дефлегматором протягом 30 хвилин. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, і зібрали тверду речовину фільтрацією. Потім тверду речовину суспендували в етилацетаті (100 мл) і перемішували протягом ночі. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(3-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (1613) (8,4 г, вихід 69 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

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

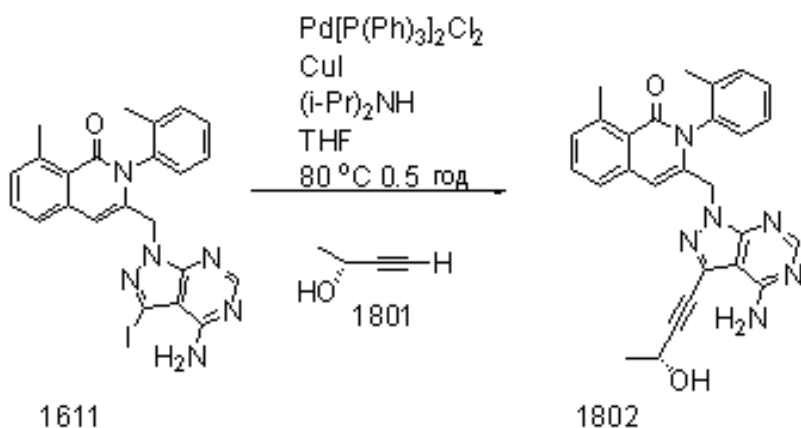


У безводному ДМФ (150 мл) розчинили 3-(3-метоксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (1701) (964 мг, 4 ммоль) і трет-бутоксид калію (0,44 г, 4 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толїлізохінолін-1(2H)-он (1610) (1,37 г, 4,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (30 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(3-метоксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл) метил-8-метил-2-о-толїлізохінолін-1(2H)-он (1702) (1,4 г, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини.

До розчину 3-((4-аміно-3-(3-метоксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толїлізохінолін-1(2H)-ону (1702) (100 мг, 0,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при -78 °C в атмосфері азоту додали BBr₃ (1 мл), і перемішували отриману суміш при -78 °C протягом 3 год. Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % MeOH/CH₂Cl₂) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(3-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толїлізохінолін-1(2H)-он (1613) (87 мг, вихід 91 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 3: Синтез (R)-3-((4-аміно-3-(3-гідроксибут-1-иніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толїлізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1802).

Схема 16. Описано синтез (R)-3-((4-аміно-3-(3-гідроксибут-1-иніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толїлізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1802).

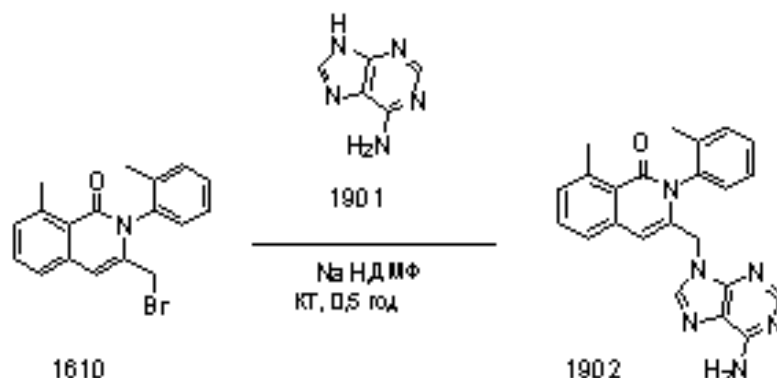


3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толїлізохінолін-1(2H)-он (1611) (522 мг, 1 ммоль) і (R)-бут-3-ін-2-ол (84 мг, 1,2 ммоль) розчинили в безводному ТГФ (40 мл). Суміш дегазували й через неї три рази пропустили азот. Послідовно додали Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12 мг, 0,1 ммоль), CuI (47 мг, 0,25 ммоль) і (ізо-Pr)₂NH (505 мг, 5 ммоль). Отриману суміш дегазували й три рази пропустили через неї аргон, а потім перемішували з

дефлегматором протягом 4 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували *in vacuo*. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3(R)-3-((4-аміно-3-(3-гідроксибут-1-иніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (1802, сполука 37 у таблиці 4) (324 мг, вихід 70 %) у вигляді злегка жовтої твердої речовини.

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

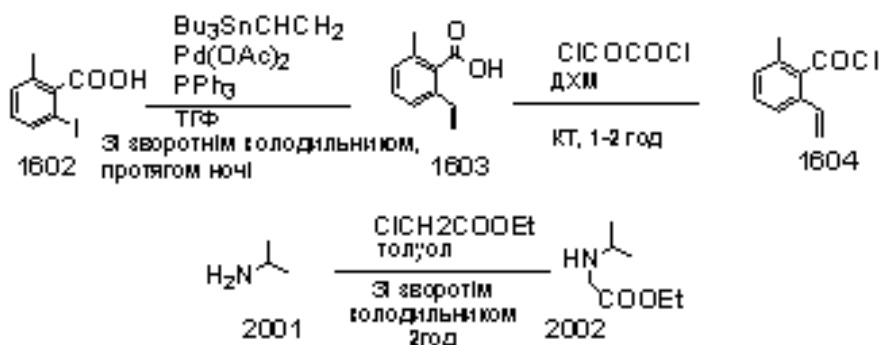
Схема 17. Описано синтез 3-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1902).

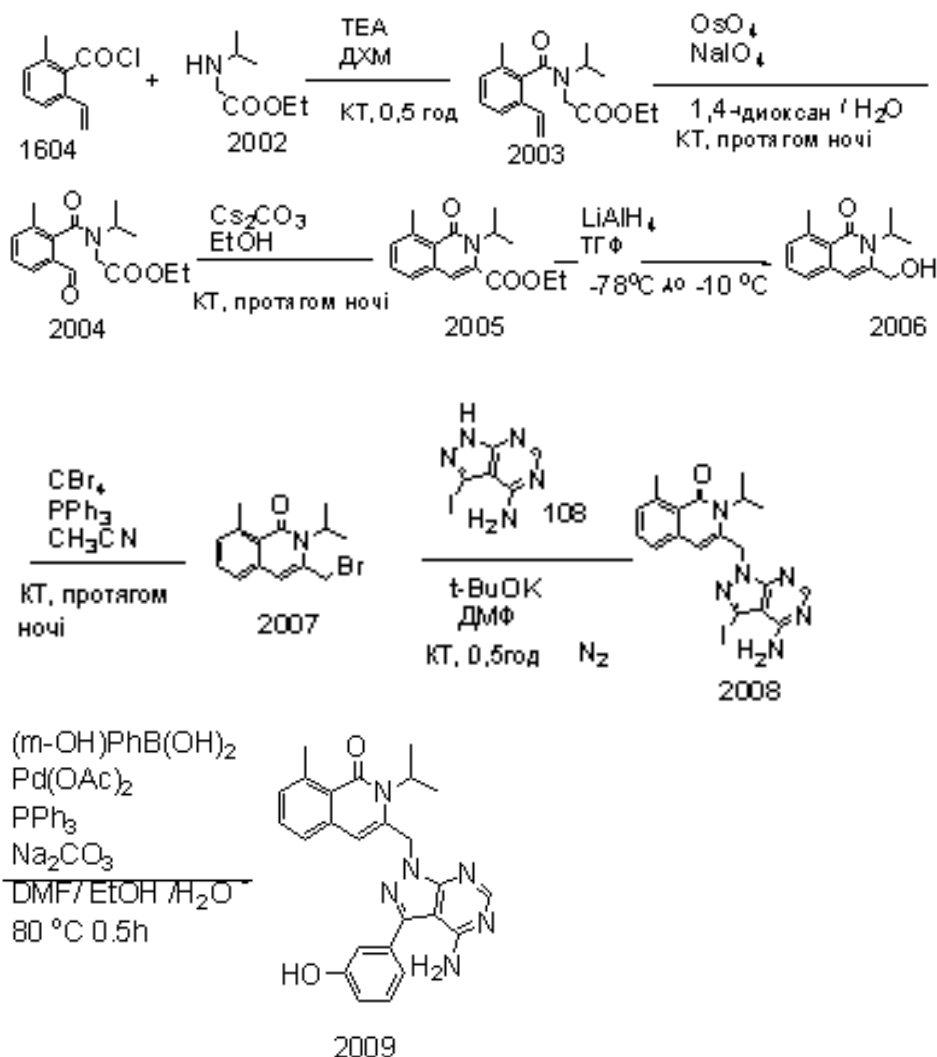


9H-Пурин-6-амін (1901) (540 мг, 4,0 ммоль) розчинили в безводному ДМФ (20 мл). Додали NaH (60 % у мінеральному маслі, 160 мг, 4,0 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (1610) (1,37 г, 4,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (30 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (1902, сполука 5 у таблиці 4) (1,1 г, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

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





- 5 До перемішаної суміші 2-йод-6-метилбензойної кислоти (1602) (105 г, 400 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27 г, 120 ммоль) і PPh_3 (63 г, 240 ммоль) у ТГФ (1000 мл) при кімнатній температурі додали трибутил(вініл)олово (152 г, 480 ммоль). Отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а потім концентрували in vacuo. Залишок вилили в крижану воду (1000 мл) і екстрагували етилацетатом (3×1000 мл). Об'єднаний органічний шар промили водяним розчином NaOH (15 %, 5×200 мл). Об'єднаний водний шар підкислили до $\text{pH} = 1$ і екстрагували етилацетатом (3×1000 мл). Об'єднаний органічний шар висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 2-метил-6-вінілбензойну кислоту (1603) (61 г, вихід 95 %) у вигляді твердої жовтої речовини.
- 10 Суміш 2-метил-6-вінілбензойної кислоти (1603) (56 г, 350 ммоль) і тіонілхлориду (208 г, 1750 ммоль) у толуолі (400 мл) перемішували з дефлегматором протягом 2 год. Суміш концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 2-метил-6-вінілбензоїлхлорид (1604) (63 г, вихід 95 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.
- 15 Пропан-2-амін (2001) (59 г, 1,0 моль) і етилхлорацетат (122 г, 1,0 моль) розчинили в толуолі (200 мл) і перемішували суміш із дефлегматором протягом 2 год. Реакційну суміш залишили остигати до кімнатної температури, вилили в крижану воду (500 мл), і екстрагували етилацетатом (3×250 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % ЕА/ПЕ) і одержали продукт, етил 2-(ізопропіламіно)ацетат (2002) (70 г, вихід 51 %) у вигляді маслянистої речовини.
- 20 Етил 2-(ізопропіламіно)ацетат (2002) (14,5 г, 100 ммоль) і триетиламін (200 г, 200 ммоль) розчинили в CH_2Cl_2 (300 мл) і перемішували суміш протягом 10 хвилин при кімнатній температурі.

температурі. Додали 2-метил-6-вінілбензоїлхлорид (1604) (18 г, 100 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш вилили у воду (300 мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт. Неочищений продукт суспендували в IPE (ізопропіловий ефір) (300 мл), перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo* і одержали заданий продукт, етил 2-метил-(N-ізопропіл-2-метил-6-вінілбензамідо)ацетат (2003) (14,5 г, вихід 50 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину етил 2-(N-ізопропіл-2-метил-6-вінілбензамідо)ацетату (2003) (14,0 г, 48,0 ммоль) в 1, 4-діоксані (100 мл) і H_2O (30 мл) додали тетроксид осмію (20 мг), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші додали натрію періодат (22 г, 100 ммоль), і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш відфільтрували через силікагель (10 г), фільтрат екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і додатково висушили залишок *in vacuo*, одержали заданий продукт, етил 2-(2-форміл-N-ізопропіл-6-метилбензамідо)ацетат (2004) (8,33 г, вихід 57 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину етил 2-(2-форміл-N-ізопропіл-6-метилбензамідо)ацетату (2004) (8,3 г, 28,0 ммоль) в EtOH (100 мл) і етилацетат (50 мл) при кімнатній температурі додали карбонат цезію (5,9 г, 30 ммоль). Отриману суміш дегазували й пропустили через неї аргон три рази, а потім перемішували при 50 °С протягом 5 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), а фільтрат концентрували *in vacuo*. Залишок вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в IPE (120 мл), перемішували з дефлегматором протягом 10 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo* і одержали заданий продукт, етил 2-ізопропіл-8-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (2005) (5,35 г, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину гідриду літію-алюмінію (2,88 г, 76 ммоль) у безводному ТГФ (200 мл) при -78 °С в атмосфері азоту повільно, протягом 10 хвилин, додали етил 2-ізопропіл-8-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксилат (2005) (5,2 г, 19 ммоль). Отриману суміш залишили нагріватися до -30 °С, перемішували протягом 30 хвилин, і дані ТШХ показали завершення реакції. Реакційну суміш остудили до -78 °С і повільно додали воду (50 мл). Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), концентрували фільтрат *in vacuo*. Неочищений продукт вилили у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (30 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(гідроксиметил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (2006) (3,51 г, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини.

До розчину 3-(гідроксиметил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-ону (2006) (1,61 г, 7,0 ммоль) в CH_2Cl_2 , додали PPh_3 (3,67 г, 14,0 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш остудили до 0 °С, і частинами додали CBr_4 (4,64 г, 14,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі від 0 °С до кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (30-50 % ЕА/ПЕ) і одержали заданий продукт, 3-(бромметил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (2007) (1,65 г, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини.

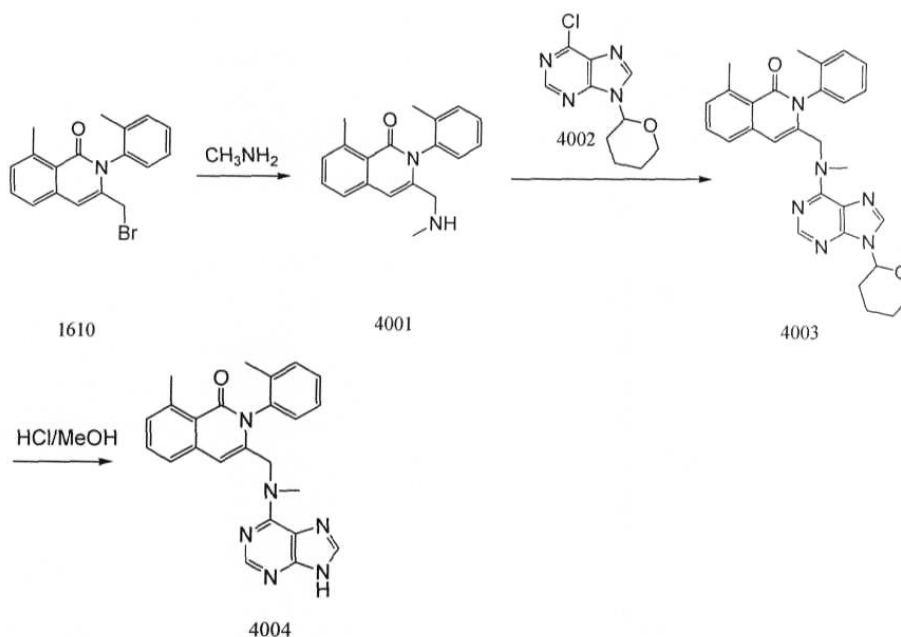
У безводному ДМФ (20 мл) розчинили 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (108) (1,3 г, 5 ммоль) і трет-бутоксид калію (0,55 г, 5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім додали 3-(бромметил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (2007) (1,47 г, 5 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (30 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3-((4-

аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (2008) (1,66 г, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаної суміші 3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-ону (2008) (95 мг, 0,2 ммоль) і 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-діоксaborolan-2-іл)фенолу (66 мг, 0,3 ммоль) у ДМФ-EtOH-H₂O (3:1:1, 20 мл), послідовно додали Pd(OAc)₂ (16 мг, 0,075 ммоль), PPh₃ (39,3 мг, 0,15 ммоль) і Na₂CO₃ (132 мг, 1,25 ммоль). Отриману суміш дегазували й пропустили через неї аргон три рази, а потім перемішували при 100 °C протягом 1 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г) і концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(3-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-2-ізопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (2009, сполука 62 у таблиці 4) (53 мг, вихід 61 %) у вигляді злегка жовтої твердої речовини.

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

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

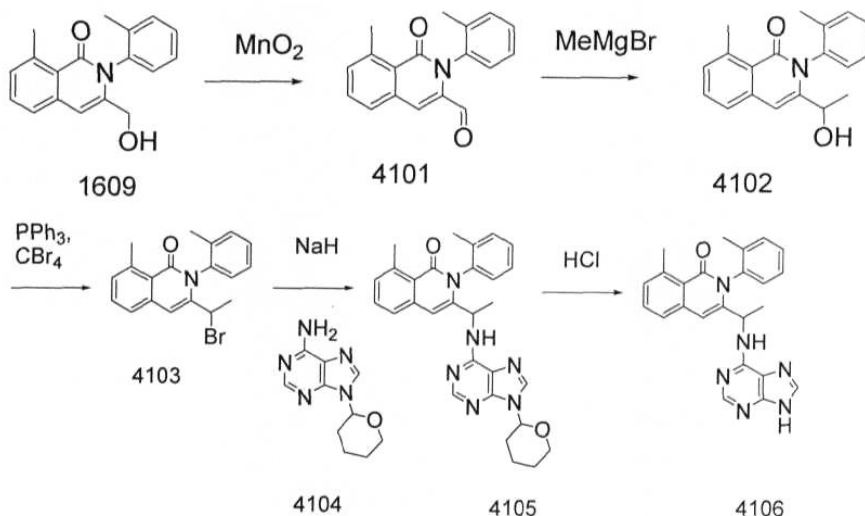


3-(бромметил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (342 мг, 1,0 ммоль) 1610 розчинили в розчині метиламіну (100 мл) і перемішували протягом 2 год. Суміш вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 8-метил-3-((метиламіно)метил)-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (4001) (250 мг, вихід 86 %) у вигляді твердої жовтої речовини. Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.

8-метил-3-((метиламіно)метил)-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (233 мг, 0,8 ммоль) (4001) і 6-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин (4002) (238 мг, 1,0 ммоль) розчинили в EtOH (50 мл), і перемішували отриману суміш із дефлегматором протягом 2 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури й концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 8-метил-3-((метил(9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)-метил)-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (4003) (200 мг, вихід 51 %) у вигляді злегка жовтої твердої речовини.

8-метил-3-((метил(9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)аміно)метил)-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (4003) (180 мг, 0,36 ммоль) розчинили в MeOH (HCl) (50 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додали водяний розчин NaHCO₃ і довели значення pH до 9. Суміш відфільтрували й концентрували фільтрат in vacuo, одержали заданий продукт, 8-метил-3-((метил(9H-пурин-6-іл)аміно)метил)-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (4004, сполука 184 у таблиці 4) (80 мг, вихід 54 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

Приклад 7: Синтез 3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-ону.
 Схема 20. Описано синтез 3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-ону (сполука 4106).



5

До перемішаного розчину 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-ону 1609 (2,79 г, 10 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл), додали MnO_2 (5 г), і перемішували отриману суміш із дефлегматором протягом 3 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури й концентрували *in vacuo*. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % ЕА/ПЕ) і одержали заданий продукт, 8-метил-1-оксо-2-о-толлі-1,2-дигідроізохінолін-3-карбальдегід 4101 (2,5 г, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини.

10

8-метил-1-оксо-2-о-толлі-1,2-дигідроізохінолін-3-карбальдегід 4101 (2,4 г, 8,6 ммоль) розчинили в безводному ТГФ (280 мл) і остудили до -78°C в атмосфері азоту. Повільно додали метил MgBr (2 М, 5 мл, 10 ммоль), і отриману суміш перемішували при -78°C протягом 2 год. Додали H_2O (5 мл), а потім розчин вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, і продукт, що залишився, очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % ЕА/ПЕ) і одержали заданий продукт, 3-(1-гідроксиетил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он 4102 (1,8 г, вихід 71 %) у вигляді твердої білої речовини.

15

20

До розчину 3-(1-гідроксиетил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-ону 4102 (1,6 г, 5,5 ммоль) в CH_2Cl_2 додали PPh_3 (2,88 г, 11,0 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім до суміші частинами додали CBr_4 (3,64 г, 11,0 ммоль) при 0°C . Отриману суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, перемішували 30 хвилин і концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (30-50 % ЕА/ПЕ) і одержали заданий продукт, 3-(1-брометил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он 4103 (1,8 г, вихід 91 %) у вигляді твердої білої речовини.

25

До перемішаного розчину 9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-аміну 4103 (436 мг, 2 ммоль) у безводному ДМФ (10 мл) додали NaH (60 % у мінеральному маслі, 77 мг, 2 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Додали 3-(1-брометил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он 4104 (700 мг, 2 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год., вилили в крижану воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (10-50 % $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) і одержали заданий продукт, 8-метил-3-(1-(9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он 4105 (500 мг, вихід 51 %) у вигляді твердої білої речовини.

30

35

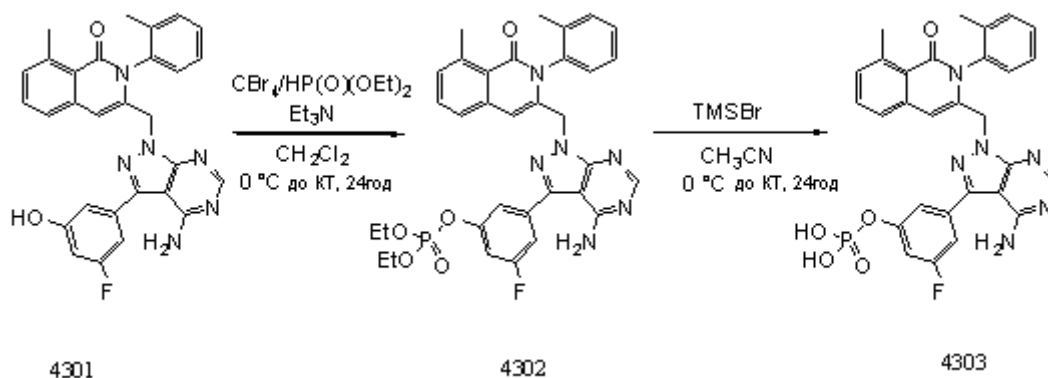
8-метил-3-(1-(9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он 4105 (180 мг, 0,36 ммоль) розчинили в MeOH (HCl) (50 мл) і перемішували протягом 2 год. До реакційної суміші додали водяний розчин NaHCO_3 і довели значення рН до 9. Потім суміш відфільтрували й концентрували фільтрат *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-о-толлізохінолін-1(2H)-он (4106, сполука 191 у таблиці 4) (80 мг, вихід 54 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

40

Приклад 8: Синтез 3-(4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфенілдігідрофосфату.

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

5

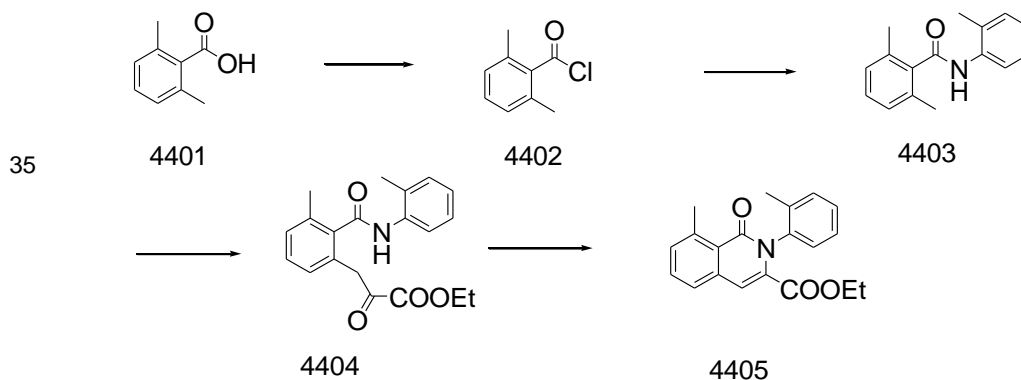


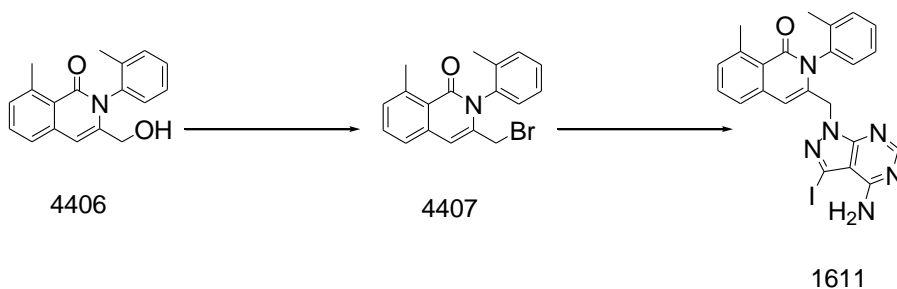
3-((4-аміно-3-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он 4301 (250 мг, 0,5 ммоль) розчинили в безводному ТГФ (15 мл) у круглодонній колбі в темряві (закритою алюмінієвою фольгою) і остудили до 0 °C в атмосфері аргону. Додали CBr₄ (498 мг, 1,5 ммоль), а потім діетилфосфіт (129 мкл, 1,0 ммоль) і триетиламін (417 мкл, 1,5 ммоль). Отриману суміш перемішували в темряві при температурі від 0 °C до кімнатної температури протягом 16 год. Потім суміш розділили між етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушили над Na₂SO₄, відфільтрували й концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною хроматографією на силікагелі, елюючи метанолом і дихлорметаном, одержали заданий продукт, 3-(4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл діетилфосфат 4302 (200 мг, вихід 62 %) у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

3-(4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл діетилфосфат 4302 (170 мг, 0,26 ммоль) розчинили в безводному CH₃CN (5 мл) і остудили до 0 °C в атмосфері аргону. Повільно, через шприц, додали TMSBr (0,34 мл, 2,64 ммоль) і перемішували отриману суміш при температурі від 0 °C до кімнатної температури протягом 16 год. Дані ЖХ-МС показали наявність невеликої кількості вихідного матеріалу, тому додали додаткова кількість TMSBr (0,1 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Дані ЖХ-МС показали повне перетворення. Суміш концентрували in vacuo, залишок розчинили в Et₂O (10 мл) і H₂O (0,5 мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 3-(4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-5-фторфеніл дігідрофосфат 4303 (140 мг, вихід 91 %).

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

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





Суміш 2,6-диметилбензойної кислоти (сполука 4401) (60 г, 400 ммоль) і оксалілхлориду (101 г, 800 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 ч. Суміш концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, 2,6-диметилбензоїлхлорид (сполука 4402) (64 г, вихід 95 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.

Суміш о-толуїдину (45 г, 420 ммоль) і триетиламіну (71 г, 700 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До цієї суміші по краплях додали 2,6-диметилбензоїлхлорид (сполука 4402) (64 г, 400 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш вилили у воду (300 мл), екстрагували CH_2Cl_2 (3×200 мл), висушили над безводним Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому ефірі (300 мл), перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин, а потім остудили до 0-5 °С. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, і одержали заданий продукт, 2,6-диметил-N-о-толїлбензамід (сполука 4403) (81 г, вихід 80 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину 2,6-диметил-N-о-толїлбензаміду (сполука 4403) (23,9 г, 0,1 моль, 1 екв.) і гексаметилфосфораміду (НМПА) (17,9 г, 0,1 моль, 1 екв.) у безводному ТГФ (250 мл) при -78 °С в атмосфері аргону обережно додали н-бутилїтій (100 мл, 2,5 М, 0,25 моль, 2,5 екв.) протягом 1 години, і підтримували температуру реакції нижче -60 °С при додаванні. Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год., потім швидко додали діетилоксалат (17,6 г, 0,12 моль, 1,2 екв.) (температура реакції збільшилася при додаванні до -20 °С). Суміш перемішували при -50 °С протягом 10 хвилин, а потім погасили водою (100 мл). Неорганічну сіль видалили фільтрацією, а фільтрат екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (100 мл), висушили над MgSO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт у вигляді напівтвердої маслянистої речовини. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому ефірі (100 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, етил 3-(3-метил-2-(о-толїлкарбамоїл)феніл)-2-оксопропаноат (сполука 4404) (16,1 г, вихід 47,4 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

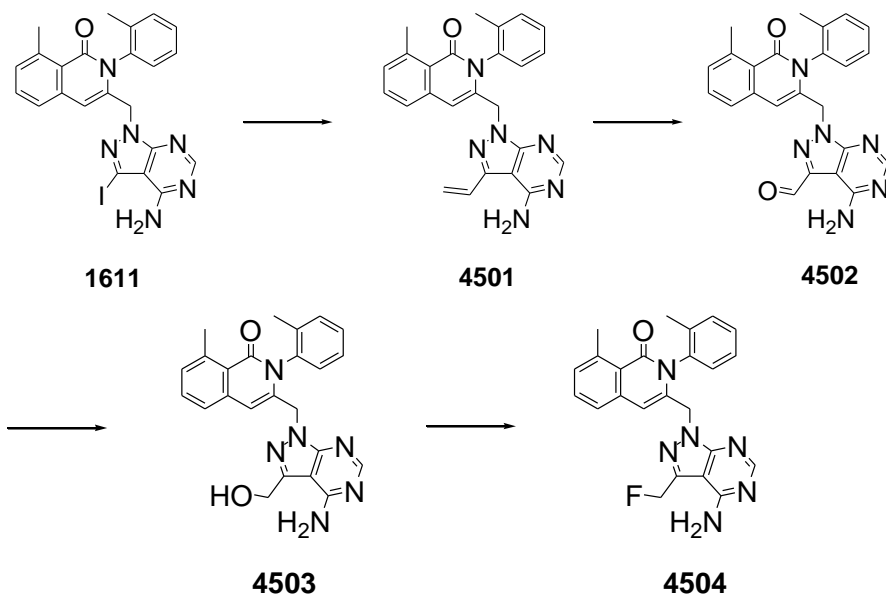
До перемішаного розчину гідриду літію-алюмінію (8,28 г, 218 ммоль) у безводному ТГФ (500 мл) при -78 °С в атмосфері азоту повільно, протягом 10 хвилин, додали етил 8-метил-1-оксо-2-толїл-1,2-дигідроїзохінолін-3-карбоксилат (сполука 4405) (28 г, 87 ммоль). Отриману суміш залишили нагріватися до -30 °С, перемішували протягом 30 хвилин, і дані тонкошарової хроматографії показали завершення реакції. Потім суміш остудили до -78 °С і повільно додали воду (50 мл). Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, відфільтрували через силікагель (10 г), концентрували фільтрат *in vacuo*. Неочищений продукт вилили у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (30 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о-толїлізохінолін-1(2H)-он (сполука 4406) (22 г, вихід 92 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину ДМФ (11,5 г, 158 моль) в ацетонітрилі (200 мл) при 0 °С повільно додали трибромід фосфору (25,6 г, 95 ммоль), і отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Повільно додали 3-(гідроксиметил)-8-метил-2-о-толilізізохінолін-1(2H)-он (сполука 4406) (22 г, 78,8 ммоль). Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 30 хвилин. Повільно додали насичений водяний розчин NaHCO_3 (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому ефірі (50 мл) і потім перемішували протягом 10 хвилин. Осад зібравши фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толilізізохінолін-1(2H)-он (сполука 4407) (21 г, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини.

У безводному ДМФ (150 мл) розчинили 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (10,8 г, 41,4 ммоль) і трет-бутоксид калію (4,4 г, 40 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали 3-(бромметил)-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4407) (13,7 г, 40 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (300 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували приблизно до 100 мл *in vacuo*, осад зібрали фільтрацією й одержали першу порцію заданого продукту, 3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-ону (сполука 1611) (12 г, вихід 60 %) у вигляді твердої білої речовини. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (2-20 % MeOH/ДХМ) і одержали другу порцію заданого продукту, 3-((4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил-8-метил-2-о-толілізохінолін-1(2H)-ону (1611, сполука 6 у таблиці 4) (6 г, вихід 30 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

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



До перемішаної суміші 3-((4-аміно-3-йод-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2Н)-ону (сполука 1611) (1,50 г, 2,87 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію (166 мг, 0,14 ммоль) у безводному ДМФ (15 мл) в атмосфері аргону додали трибутилвінілолово (1,26 мл, 4,31 ммоль), і отриману суміш перемішували при 80 °С протягом 3 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, а потім розділили між водою й етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок розтерли з мінімальною кількістю безводного етилового ефіру й відфільтрували, одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-вініл-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2Н)-он (сполука 4501) (853 мг, вихід 70 %) у вигляді твердої бруднувато-білої речовини.

До перемішаного розчину 3-((4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-ону (сполука 4501) (853 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-діоксані-H₂O (3:1, 30 мл) в атмосфері аргону додали тетроксид осмію (2,5 мас. % у трет-BuOH, 252 мкл, 0,020 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші

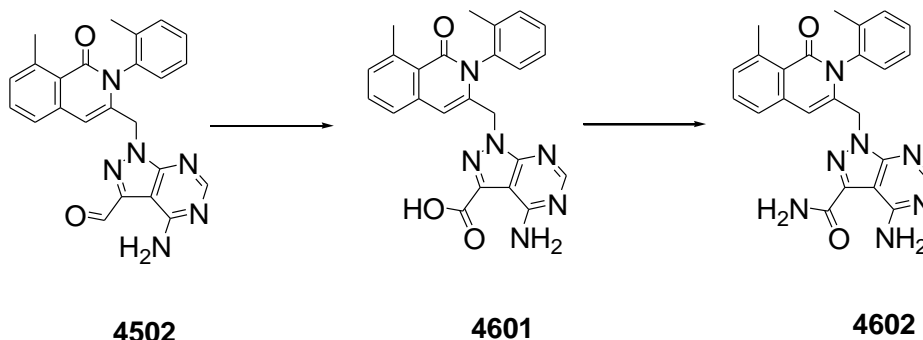
додали періодат натрію (863 мг, 4,0 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толilі-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбальдегід у вигляді твердої речовини коричневатого кольору (сполука 4502) (716 мг, вихід 84 %).

До перемішаної суміші 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толilі-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбальдегіду у вигляді твердої речовини коричневатого цвіту (сполука 4502) (841 мг, 1,98 ммоль) у безводному MeOH (35 мл) при 0 °C в атмосфері аргону частинами додали NaBH₄ (89 мг, 2,38 ммоль). Суміш перемішували при температурі від 0 °C до кімнатної температури, а потім розділили між водою й етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(гідроксиметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (сполука 4503) (626 мг, вихід 74 %) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

До перемішаної суспензії 3-((4-аміно-3-(гідроксиметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-ону (сполука 4503) (50 мг, 0,12 ммоль) у безводному ДХМ (2 мл) при 0 °C в атмосфері аргону повільно додали діетиламіносірки трифторид (ДАСТ, 77 мкл, 0,59 ммоль), і отриману суміш перемішували при температурі від 0 °C до кімнатної температури протягом 5 год. Реакцію погасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, залишок очистили препаративною ТШХ (7 % MeOH/ДХМ) і одержали заданий продукт, 3-((4-аміно-3-(фторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-8-метил-2-о-толilізохінолін-1(2H)-он (4504, сполука 310 у таблиці 4) (10,3 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

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



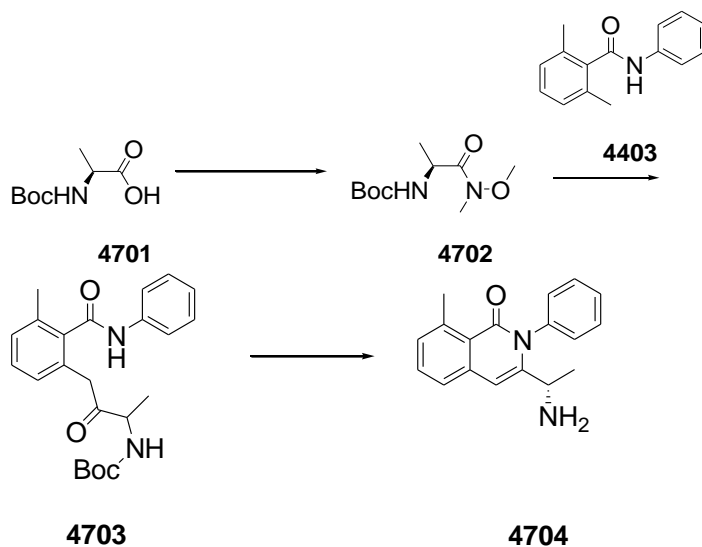
До перемішаного розчину 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толilі-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбальдегіду (сполука 4502) (400 мг, 0,94 ммоль) у трет-BuOH (1,8 мл) послідовно додали розчин NaH₂PO₄ (3,90 г, 28,27 ммоль) у воді (4,8 мл), метил-2-бутен (1,0 мл) і (по краплях) розчин NaClO₂ (767 мг, 6,78 ммоль) у воді (4,8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин в атмосфері аргону. Блідо-жовтий розчин підкислили водяним розчином HCl (2 M, 4 мл) до pH = 2 і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, і розтерли залишок з безводним етиловим ефіром і етилацетатом. Тверду речовину зібрали фільтрацією й одержали заданий продукт, 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толilі-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбонову кислоту (сполука 4601) (200 мг, вихід 47 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толilі-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбонові кислоти (сполука 4601) (150 мг, 0,34 ммоль) у

безводному ДХМ (10 мл) повільно додали оксалілхлорид (2,0 М у ДХМ, 0,22 мл), а потім каталітичну кількість безводного ДМФ (1 краплю). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім концентрували *in vacuo*. Залишок повторно розчинили в ДХМ (6 мл), і додали надлишкова кількість гідроксида амонію (0,35 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 5 % $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) і одержали заданий продукт, 4-аміно-1-((8-метил-1-оксо-2-о-толіл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)метил)-1Н)-піразоло[3,4-*d*]піримідин-3-карбоксамід (4602, сполука 298 у таблиці 4) (22 мг, вихід 15 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

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

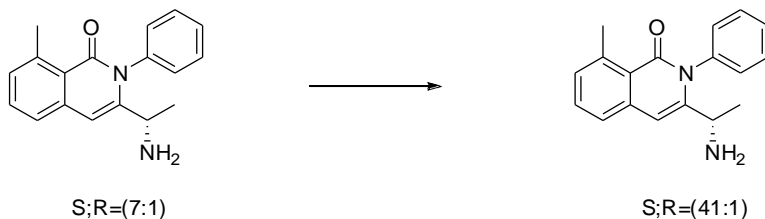


До перемішаної суміші (5)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (сполука 4701) (189,1 г, 1 моль, 1 екв.), триетиламіну (404,8 г, 4 моль, 4 екв.) і HOBt (135 г, 1,0 моль, 1 екв.) у безводному дихлорметані (1,8 л) при 0 °С частинами, протягом 30 хвилин додали EDCI (384,3 г, 2 моль, 2 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додали N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (107,3 г, 1,1 моль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год., а потім погасили водою (1 л). Органічний шар промили водою (2×1 л) і насиченим сольовим розчином (500 мл), висушили над безводним MgSO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт суспендували в петролейному ефірі (1 л) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили in vacuo, одержали заданий продукт, (S)-1-трет-бутил 1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат (сполука 4702) (218 г, вихід 93.9 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаної суміші 2,6-диметил-N-фенілбензаміду (сполука 4403, що може бути синтезовано так, як описано в прикладі 9) (30 г, 0,13 моль, 1 екв.) і гексаметилфосфораміда (НМРА) (26 г, 0,16 моль, 1,2 екв.) у безводному ТГФ (300 мл) при -78 °С в атмосфері аргону обережно додали (по краплях) н-бутиллітій (2,5 М, 100 мл, 0,25 моль, 2,5 екв.) протягом 1 години, і підтримували температуру реакції нижче -60 °С при додаванні. Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год. До цієї суміші швидко додали трет-бутил 1-(метокси(метил)аміно)-1-оксоропан-2-ілкарбамат (сполука 4702) (40 г, 0,173 моль, 1,3 екв.) (температура реакції піднялася при додаванні до -50 °С). Суміш перемішували при -50 °С протягом 10 хвилин, погасили водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднаний органічний шар промили водою (500 мл × 2) і насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над безводним MgSO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали неочищений продукт у вигляді напівтвердої маслянистої речовини. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті й перемішували протягом 10 хвилин. Тверду білу речовину

видалили фільтрацією. Фільтрат концентрували *in vacuo*, залишок перемішували в суміші етилацетата (30 мл) і ізопропілового спирту (200 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, трет-бутил-4-(3-метил-2-(фенілкарбамоїл)феніл)-3-оксобутан-2-іл карбамат (сполука 4703) (9,23 г, вихід 17,5 %) у вигляді твердої білої речовини.

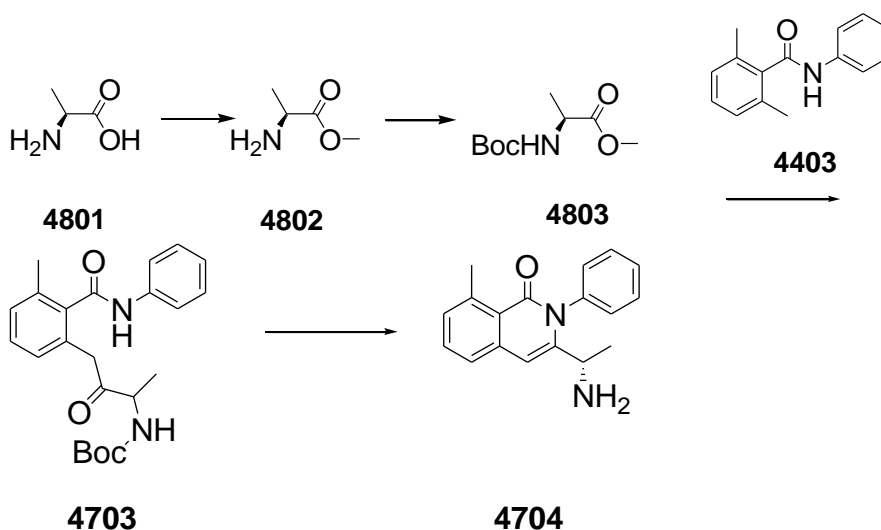
Трет-бутил-4-(3-метил-2-(фенілкарбамоїл)феніл)-3-оксобутан-2-іл карбамат (сполука 4703) (9,23 г, 23 ммоль) розчинили в HCl/MeOH (100 мл) і перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, концентрували *in vacuo*, а потім додали насичений розчин Na₂CO₃, щоб довести pH до 7-8. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (5,8 г, вихід 90 %, ізомери S:R=7:1) у вигляді твердої білої речовини.



Поділ ізомерів для поліпшення енантіомерної чистоти. 3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (де відношення ізомерів S:R=7:1) (5 г, 18 ммоль) розчинили в MeOH (100 мл), додали (D)-винну кислоту (2,7 г, 18 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, тверда речовина випала в осад. Отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 1 години, а потім перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й промили метанолом (10 мл). Потім тверду речовину розчинили в H₂O (15 мл) і додали насичений розчин NaHCO₃ (5 мл) для доведення pH до 8. Тверду речовину зібрали фільтрацією, промили водою (5 мл), а потім висушили *in vacuo* і одержали енантіомерно збагачений продукт (сполука 4704) (2,7 г, вихід 58 %), де відношення ізомерів S:R> 41:1. Це дає енантіомерну чистоту більш, ніж близько 97,6 % (S)-енантіомера. Відношення двох енантіомерів підтверджене зв'язуванням з (R)-(-)-альфа-метоксифенілоцтовою кислотою й виявленням отриманих діастереомерів по спектроскопії ядерного магнітного резонансу.

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

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



Тіонілхлорид (320,8 г, 2,7 моль, 1,2 екв.) по краплях, протягом 50 хвилин, додали до перемішаного безводного MeOH (2 л) при 0 °C, і під час додавання підтримували температуру реакції нижче 25 °C. Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, а потім додали (S)-

2-амінопропанову кислоту (сполука 4801) (200 г, 2,24 моль, 1 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год., концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, (S)-метил 2-амінопропаноату гідрохлорид (сполука 4802) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину раніше отриманого (S)-метил 2-амінопропаноату гідрохлориду (сполука 4802) у воді (1,6 л) при кімнатній температурі послідовно додали NaHCO_3 (566,2 г, 6,741 моль, 3 екв.) і розчин ди-трет-бутилдикарбонату (490,4 г, 2,247 г, 1 екв.) у ТГФ (1,6 л). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Неорганічну сіль видалили фільтрацією, а фільтрат екстрагували етилацетатом (2×500 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (500 мл), висушили над безводним MgSO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноат (сполука 4803) (448 г, вихід 98,2 %) у вигляді безбарвних кристалів.

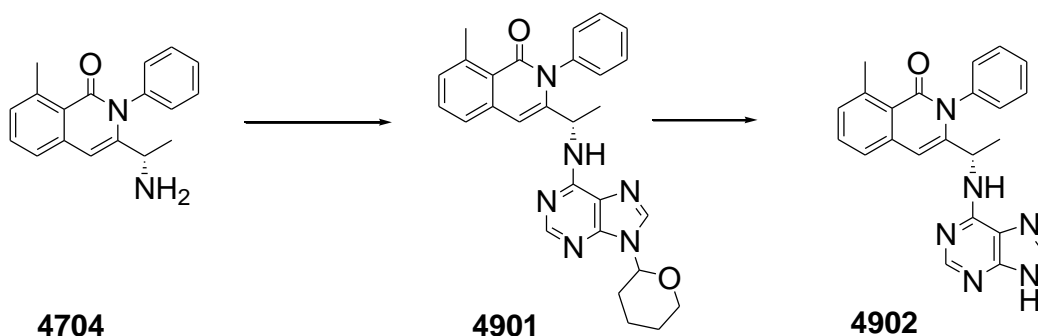
До перемішаного розчину 2,6-диметил-N-фенілбензаміду (сполука 4403, що може бути синтезована так, як описано в прикладі 9) (30 г, 0,13 моль, 1 екв.) і гексаметилфосфораміду (НМРА) (26 г, 0,16 моль, 1,2 екв.) у безводному ТГФ (300 мл) при -78°C в атмосфері аргону обережно додали н-бутиллітій (100 мл, 2,5 М, 0,25 моль, 2,5 екв.) протягом 1 години, і підтримували температуру реакції нижче -60°C при додаванні.

Отриману суміш перемішували при -78°C протягом 1 год., потім швидко додали (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноат (сполука 4803) (35 г, 0,173 моль, 1,3 екв.) (температура реакції збільшилася при додаванні до -50°C). Суміш перемішували при -50°C протягом 10 хвилин, погасили водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Органічний шар промили водою (500 мл ×2), висушили над безводним MgSO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт у вигляді напівтвердої маслянистої речовини. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (500 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину видалили фільтрацією, а фільтрат концентрували *in vacuo*. Маслянистий залишок перемішували в суміші етилацетату (30 мл) і ізопропілового спирту (200 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, трет-бутил-4-(3-метил-2-(фенілкарбамоїл)феніл)-3-оксобутан-2-ілкарбамат (сполука 4703) (4,61 г, вихід 9 %) у вигляді твердої білої речовини.

Трет-бутил 4-(3-метил-2-(фенілкарбамоїл)феніл)-2оксобутан-2-ілкарбамат (сполука 4703) (4,61 г, 0,012 моль) розчинили в HCl/MeOH (50 мл) і перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин. Суміш концентрували *in vacuo*, а потім додали насичений розчин Na_2CO_3 , щоб довести рН до 7-8. Отриману тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (2,9 г, вихід 90 %, ізомери S:R=5:1) у вигляді твердої білої речовини.

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

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



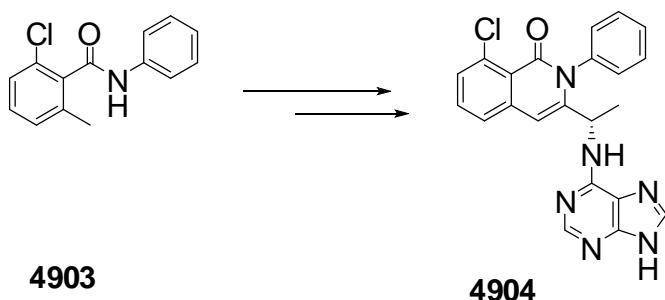
3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (200 мг, 0,72 ммоль), 6-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин (344 мг, 1,44 ммоль) і діізопропілетиламін (ДІПЕА) (279 мг, 2,16 ммоль) розчинили в н-БуОН (20 мл), і отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 16 год. Реакційну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

іламіно)етил)ізохінолін-1(2H)-он (сполука 4901) (207 мг, вихід 60 %) у вигляді твердої білої речовини.

8-Метил-2-феніл-3-((1S)-1-(9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)ізохінолін-1(2H)-он (сполука 4901) (200 мг, 0,42 ммоль) розчинили в HCl/EtOH (3 M, 5 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш погасили насиченим водяним розчином NaHCO₃ і довели pH до близько 7-8. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (50 мл ×3), висушили над безводним Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, і залишок перекристалізували із суміші етилацетату й гексанів (1:1). Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили in vacuo, одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4902) (150 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

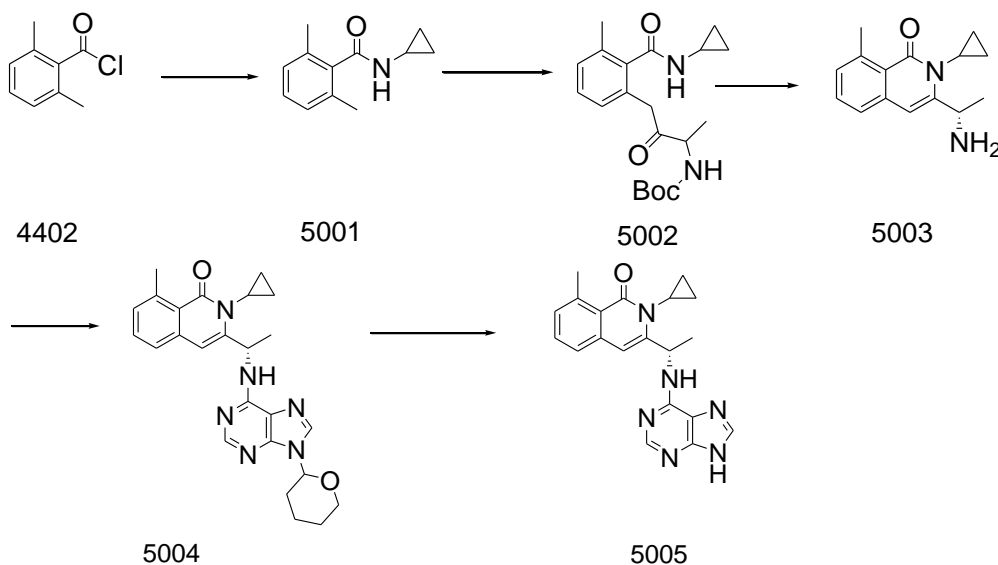
Схема 27b. Описано синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-хлор-2-фенілізохінолін-1(2H)-ону (9) (сполука 4904)



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

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

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

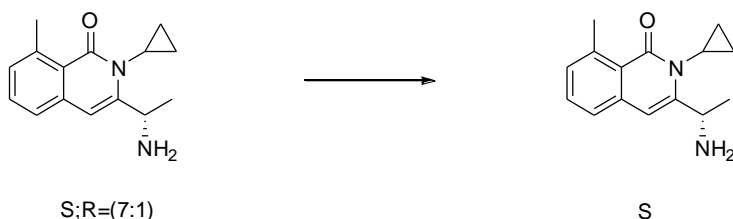


Суміш циклопропанаміну (24 г, 420 ммоль) і триетиламіну (71 г, 700 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. До цієї суміші по краплях додали 2,6-диметилбензоїлхлорид (сполука 4402) (64 г, 400 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш вилили у воду (300 мл) і

екстрагували CH_2Cl_2 (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали неочищений продукт. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому ефірі (ІПЕ) (300 мл), перемішували з дефлегматором протягом 30 хвилин, а потім остидили до 0-5 °С. Осад зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, і одержали заданий продукт, N-Циклопропіл-2,6-диметилбензамід (сполука 5001) (61 г, вихід 80 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

До перемішаного розчину N-Циклопропіл-2,6-диметилбензаміду (сполука 5001) (25 г, 0,13 моль, 1 екв.) і гексаметилфосфораміду (НМРА) (26 г, 0,16 моль, 1,2 екв.) у безводному ТГФ (300 мл) при -78 °С в атмосфері аргону обережно додали н-бутиллітій (2,5 М, 100 мл, 0,25 моль, 2,5 екв.) протягом 1 години, і підтримували температуру реакції нижче -60 °С при додаванні. Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год., потім швидко додали трет-бутил 1-(метокси(метил)аміно)-1-оксоропан-2-ілкарбамат (40 г, 0,173 моль, 1,3 екв.) (температура реакції збільшилася при додаванні до -50 °С). Суміш перемішували при -50 °С протягом 10 хвилин, погасили водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднаний органічний шар промили водою (500 мл ×2) і насиченим сольовим розчином (100 мл), висушили над безводним MgSO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали заданий продукт, трет-бутил 4-(2-(циклопропілкарбамоіл)-3-метилфеніл)-3-оксобутан-2-ілкарбамат (сполука 5002) (32 г, вихід 70 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

Трет-Бутил 4-(2-(циклопропілкарбамоіл)-3-метилфеніл)-3-оксобутан-2-ілкарбамат (сполука 5002) (32 г, 88 ммоль) розчинили в HCl/MeOH (300 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш концентрували *in vacuo*, потім додали насичений водяний розчин Na_2CO_3 для доведення рН до значення близько 7-8. Отриману тверду речовину зібрали фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5003) (17 г, вихід 80 %, S:R=7:1) у вигляді твердої білої речовини.



До перемішаного розчину 3-(1-аміноетил)-2-циклопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-ону (S:R=7:1) (4,84 г, 20 ммоль) (сполука 5003) в MeOH (96,8 мл) додали (L)-винну кислоту (3,0 г, 20 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 16 год. Осад зібрали фільтрацією й промили метанолом (10 мл). Тверду речовину розчинили в H_2O (15 мл) і додали насичений розчин NaHCO_3 (5 мл) для доведення рН до значення близько 8. Отриману тверду речовину зібрали фільтрацією, промили водою (5 мл) і висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт (сполука 5003) (1,94 г, вихід 40 %) у вигляді єдиного енантіомера (S-Конфігурація). Енантіомерну чистоту підтвердили зв'язуванням з (R)-(-)-альфа-метоксифенілоцтовою кислотою й виконанням спектроскопії ядерного магнітного резонансу отриманої діастереомерної суміші.

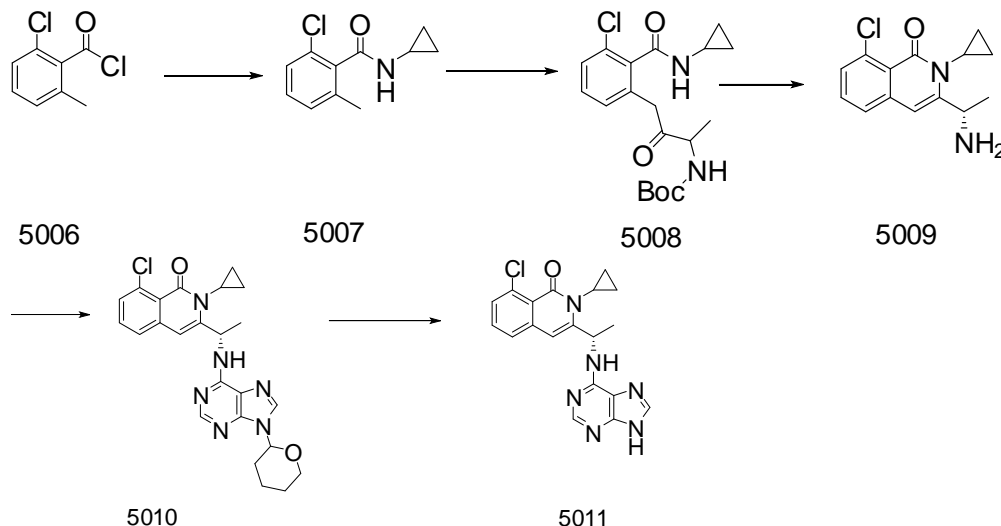
(S)-3-(1-Аміноетил)-2-циклопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (242 мг, 1 ммоль) (сполука 5003), 6-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин (344 мг, 1,44 ммоль) і діізопропілетиламін (ДІПЕА) (279 мг, 2,16 ммоль) розчинили в н-BuOH (20 мл), і отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 16 год.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

2-Циклопропіл-8-метил-3-((1S)-1-(9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)ізохінолін-1(2H)-он (сполука 5004) (222 мг, 0,5 ммоль) розчинили в HCl/EtOH (3 М, 5 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином NaHCO_3 до рН = 7-8, а потім екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл ×3). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, і залишок перекристалізували із суміші етилацетату й гексанів (1:1). Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-2-

циклопропіл-8-метилізохінолін-1(2H)-он (5005, сполука 200 у таблиці 4) (150 мг, вихід 83 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

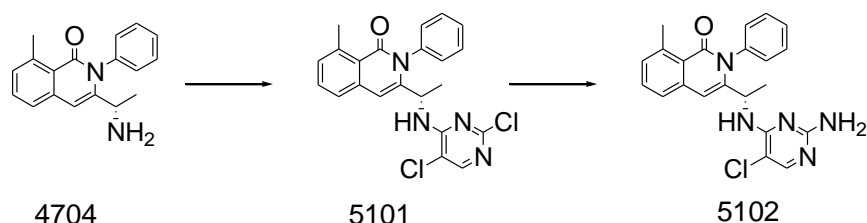
5 Схема 28b. Описано синтез (S)-3-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-2-циклопропіл-8-хлор-ізохінолін-1(2H)-ону:



10 Сполуку формули 5011 (сполука 270 у таблиці 4) синтезували, використовуючи синтетичні перетворення, описані в прикладі 15а, але використовували 2-хлор-6-метилбензоїлхлорид (сполука 5006) замість 2,6-диметилбензоїлхлориду (сполука 4402).

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

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

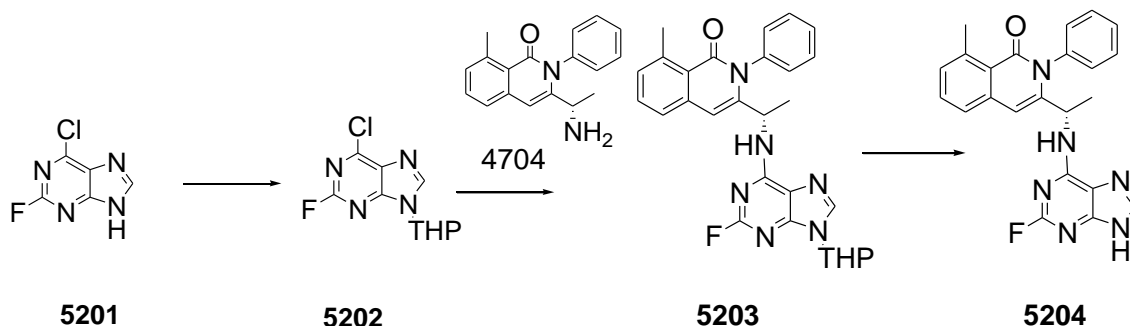


20 Суміш 3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-ону (сполука 4704) (150 мг, 0,54 ммоль), 2,4,5-трихлорпіримідину (119 мг, 0,65 ммоль) і триетиламіну (137 мг, 1,35 ммоль) у n-BuOH (10 мл) перемішували з дефлегматором протягом 2 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, а потім концентрували in vacuo. Залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (MeOH:CH₂Cl₂=1:100) і одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(2,5-діхлорпіримідин-4-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5101) (170 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої білої речовини.

25 Суміш (S)-3-(1-(2,5-діхлорпіримідин-4-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-ону (сполука 5101) (85 мг, 0,20 ммоль) в аміачній воді (15 мл) у герметично закритій пробірці перемішували при 150 °C протягом 16 год. Розчин залишили остигати до кімнатної температури, а потім розділили між водою (30 мл) і етилацетатом (3×30 мл). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином (2×2 мл), висушили над безводним Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo і одержали заданий продукт, (S)-3-(1-(2-аміно-5-хлорпіримідин 4-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-ону (5102, сполука 249 у таблиці 4) (40 мг, вихід 49,6 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

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



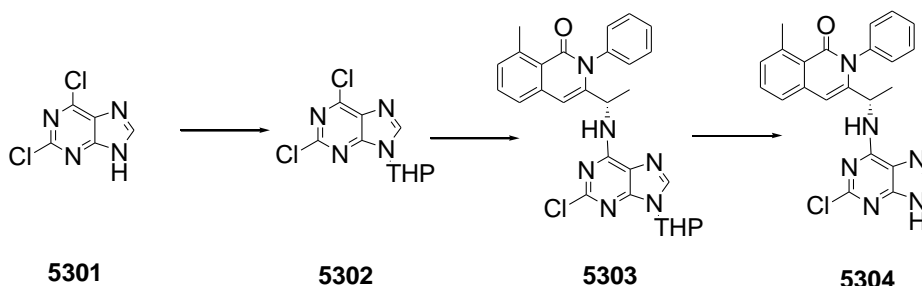
До перемішаної суміші 6-хлор-2-фтор-9H-Пурину (сполука 5201) (2,07 г, 12,0 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти моногідрату (34 мг, 0,18 ммоль) в етилацетаті (50 мл) в атмосфері аргону додали 3,4-дигідропіран (3,03 г, 36,0 ммоль), і отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 16 год. Реакційну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

3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (200 мг, 0,72 ммоль), 6-хлор-2-фтор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-Пурин (сполука 5202) (369 мг, 1,44 ммоль) і діізопропілетиламін (ДІПЕА) (279 мг, 2,16 ммоль) розчинили в *n*-BuOH (20 мл), і отриману суміш перемішували при 120 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували *in vacuo* і очистили залишок колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 30-50 % гексани/етилацетатом), одержали заданий продукт, 3-(1-(2-фтор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5203) (167 мг, вихід 47 %) у вигляді твердої білої речовини.

3-(1-(фтор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5203) (160 мг, 0,32 ммоль) розчинили в HCl/EtOH (3 M, 5 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш нейтралізували насиченим водяним розчином NaHCO₃ до pH =7-8, а потім екстрагували CH₂Cl₂ (50 мл ×3). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, і залишок перекристалізували з етилацетату й гексанів. Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 3-(1-(2-фтор-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (5204, сполука 245 у таблиці 4) (125 мг, вихід 94 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

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



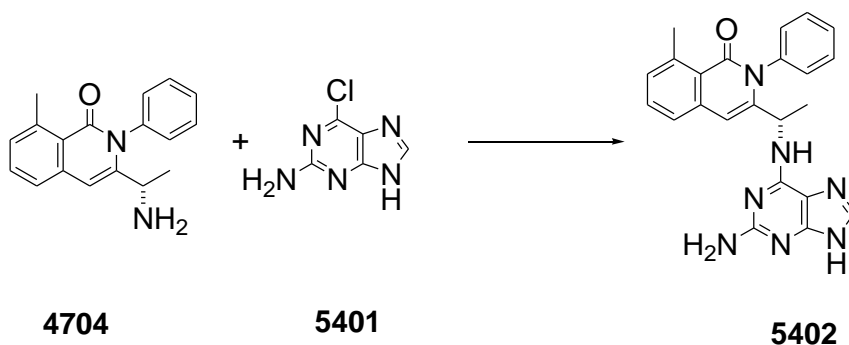
До перемішаної суміші 2,6-діхлор-9H-пурину (сполука 5301) (2,27 г, 12,0 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти моногідрату (34 мг, 0,18 ммоль) в етилацетаті (50 мл) в атмосфері аргону додали 3,4-дигідропіран (3,03 г, 36,0 ммоль), і отриману суміш перемішували з дефлегматором протягом 16 год. Реакційну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

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

3-(1-(2-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 5303) (172 мг, 0,33 ммоль) розчинили в HCl/EtOH (3 M, 5 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш нейтралізували насиченим водяним розчином NaHCO₃ до pH =7-8, а потім екстрагували CH₂Cl₂ (50 мл x3). Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, і залишок перекристалізували з етилацетата й гексанів. Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили in vacuo, одержали заданий продукт, 3-(1-(2-хлор-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (5304, сполука 244 у таблиці 4) (128 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини.

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

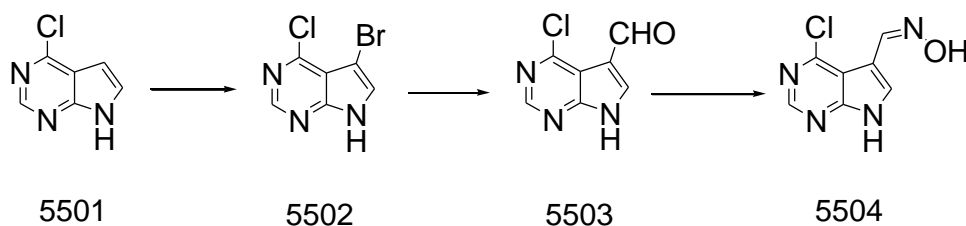
Схема 32. Описано синтез (S)-3-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-ону (сполука 5402).

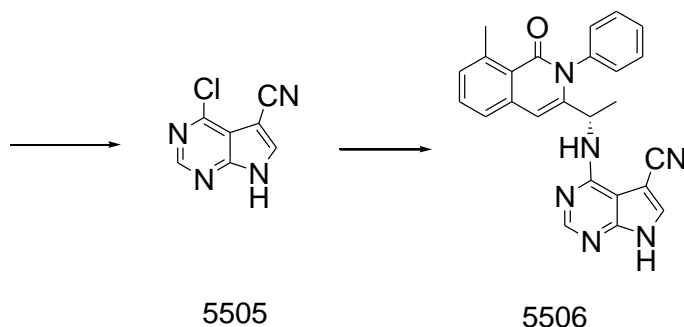


(S)-3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (100 мг, 0,36 ммоль), 2-аміно-6-хлорпурин (сполука 5401) (60,9 мг, 0,36 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (69 мкл, 0,40 ммоль) суспендували в n-BuOH (4 мл) у герметично закритій пробірці, і отриману суміш перемішували при 100 °C протягом 48 год., а потім при 120 °C протягом 24 год. Суміш залишили остигати до кімнатної температури й концентрували in vacuo для видалення n-BuOH. Залишок розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo. Залишок розтерли з безводним етиловим ефіром і додатково очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 0-8 % MeOH/ДХМ), одержали заданий продукт, (3)-3-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он у вигляді бруднувато-білого/жовтої твердої речовини (5402, сполука 323 у таблиці 4) (28 мг, 20 %).

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

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





До перемішаної суміші 4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (сполука 5501) (3,99 г, 26,0 ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (150 мл) в атмосфері аргону додали N-Бромсукцинімід (6,02 г, 33,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., розбавили MeOH (30 мл), а потім концентрували *in vacuo* для одержання ясно-коричневої твердої речовини. Залишок розтерли з H_2O (150 мл), а потім перекристалізували з MeOH (120 мл). Тверда речовина зібрана фільтрацією й додатково висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 5-бром-4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (сполука 5502) (4,0 г, вихід 66 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаного розчину 5-бром-4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (сполука 5502) (2,33 г, 10,0 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл) при -78 °С в атмосфері аргону по краплях, протягом 10 хвилин, додали розчин H-BuLi (8,8 мл, 22,0 ммоль) у ТГФ (50 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год., а потім по краплях, протягом 10 хвилин, додали ДМФ (2,00 г, 11,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, а потім залишили повільно нагріватися до кімнатної температури й перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Суміш розбавили H_2O (50 мл), а потім концентрували *in vacuo* для видалення ТГФ. Отриману суспензію обробили насиченим водяним розчином NH_4Cl (50 мл), відфільтрували, промили етилацетатом (100 мл) і висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-карбальдегід (сполука 5503) (1,17 г, вихід 65 %) у вигляді твердої білої речовини.

До перемішаної суміші 4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-карбальдегіду (сполука 5503) (1,17 г, 6,47 ммоль) в EtOH (25 мл), послідовно додали гідроксиламіна солянокислу сіль (0,54 г, 7,77 ммоль) і розчин NaOH (0,311 г, 7,77 ммоль) в H₂O (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і розбавили достатньою кількістю EtOH (30 мл), і продовжували перемішування протягом 30 хвилин. Тверду речовину зібрали фільтрацією, промили H₂O (100 мл) і висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-карбальдегід оксим (сполука 5504) (0,89 г, вихід 70 %) у вигляді суміші ізомерів.

До перемішаної суміші 4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-карбальдегід оксима (сполука 5504) (865 мг, 4,40 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) додали SOCl_2 (3,1 мл, 43,7 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували *in vacuo*. Залишок обробили етилацетатом (20 мл), H_2O (20 мл), а потім концентрованим водяним розчином NaHCO_3 (50 мл) для доведення рН до значення близько 3-4. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, і зібрали тверду речовину фільтрацією. Фільтрат екстрагували етилацетатом (80 мл $\times 3$), висушили над Na_2SO_4 і відфільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo* і одержали другу порцію продукту. Об'єднану тверду речовину перекристалізували із суміші етилацетата й гексанів (1:1, 20 мл). Тверду речовину зібрали фільтрацією й висушили *in vacuo*, одержали заданий продукт, 4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-карбонітрил (сполука 5505) (763 мг, вихід 97 %).

(S)-3-(1-аміноетил)-8-метил-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (сполука 4704) (208 мг, 0,75 моль), 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил (сполука 5505) (160 мг, 0,90 ммоль) і Et₃N (228 мг, 2,25 ммоль) розчинили в n-BuOH (20 мл) у герметично закритій пробірці, і отриману суміш перемішували при 150 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo, залишок очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі (елюючи 50 % гексани/етилацетатом) і одержали заданий продукт, (S)-4-(1-(8-метил-1-оксо-2-феніл-1,3-іл)етиламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил (5506, сполука 264 у таблиці 4) (90 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої білої речовини.

Приклад 21: Значення IC_{50} для вибраних сполук.

Таблиця 3

Значення IC₅₀ in vitro для вибраних сполук

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

				303, 306, 308, 310,
				311, 312, 316, 320,
				323, 324, 328, 329,
				330, 331, 335, 336,
				337, 338, 339, 341,
				342, 343, 344, 345,
				346, 348, 349, 350,
				352, 354, 357, 361,
				363, 364, 365, 366
PI3K γ	№ сполука	№ сполука	№ сполука	№ сполука
	1, 4, 5, 18,	17, 34, 35,	2, 8, 9, 10,	3, 6, 7, 12, 13,
	38, 43, 60, 69,	37, 38, 40, 42,	11, 14, 15, 20,	16, 19, 21, 23, 24,
	169, 172, 192,	57, 61, 65, 91,	22, 27, 28, 39,	25, 26, 29, 30, 31,
	193, 194, 199,	92, 94, 105,	41, 46, 47, 49,	33, 36, 44, 45, 48,
	227, 228, 233,	107, 164, 170,	51, 55, 58, 66,	50, 52, 53, 54, 56,
	259, 263, 280,	175, 179, 181,	70, 71, 73, 76,	59, 62, 63, 64, 67,
	281, 282, 283,	183, 184, 186,	78, 80, 93, 98,	68, 72, 74, 75, 77,
	314, 315, 317,	187, 189, 195,	99, 100, 103,	79, 81, 82, 83, 84,
	318, 321, 322,	197, 219, 221,	104, 106, 108,	86, 87, 88, 89, 90,
	325, 326, 327, 351	224, 232, 239,	109, 161, 162,	95, 96, 97, 101, 102,
		241, 242, 246,	163, 165, 166,	142, 145, 146, 147,
		248, 258, 261,	180, 188, 202,	148, 149, 150, 151,
		274, 284, 285,	206, 209, 212,	152, 160, 167, 168,
		294, 299, 303,	214, 216, 218,	171, 173, 174, 176,
		305, 307, 309,	220, 222, 229,	177, 178, 182, 185,
		312, 313, 319,	234, 236, 238,	190, 191, 196, 198,
		334, 337, 347,	250, 267, 268,	200, 201, 203, 204,
		353, 355, 356,	269, 271, 275,	205, 207, 208, 210,
		357, 360, 362	279, 286, 293,	211, 213, 215, 223,
			298, 300, 301,	230, 231, 235, 237,
			308, 316, 331,	240, 243, 244, 245,
			333, 339, 340,	247, 249, 251, 252,
			358, 363, 364, 366	253, 254, 255, 256,
				257, 260, 262, 264,
				265, 266, 270, 272,
				273, 276, 277, 278,
				287, 288, 289, 290,
				291, 292, 295, 296,
				302, 304, 306, 310,
				311, 320, 323, 324,
				328, 329, 330, 332,
				335, 336, 338, 341,
				342, 343, 344, 345,
				346, 348, 349, 350,
				352, 354, 359, 361, 365
PI3K α	№ сполука	№ сполука	№ сполука	№ сполука
	6, 8, 9,	3, 7, 63, 66,	53, 95, 101,	142, 148, 150,
	10,11, 12, 13, 14,	84, 86, 89, 90,	102, 145, 147,	153, 154, 155, 156,
	15, 16, 17, 18,	97, 108, 113,	149, 151, 177,	157, 158, 159, 176,
	19, 20, 21, 22,	115, 152, 168,	208, 257, 260,	201, 252
	23, 24, 25, 26,	171, 173, 185,	262, 264, 270,	
	27, 28, 29, 30,	190, 198, 203,	272, 276, 277,	
	31, 32, 33, 34,	204, 205, 206,	278, 287, 288,	
	35, 36, 37, 39,	207, 209, 210,	289, 320, 323,	
	40, 41, 42, 43,	213, 223, 235,	335, 336, 349,	
	44, 45, 46, 47,	237, 240, 243,	350, 361	

	48, 49, 50, 51,	244, 245, 251,		
	52, 54, 55, 56,	253, 254, 255,		
	57, 58, 59, 60,	256, 269, 273,		
	61, 62, 64, 65,	279, 291, 292,		
	67, 68, 69, 70,	295, 296, 329,		
	71, 72, 73, 74,	341, 345, 348, 365		
	79, 80, 81, 82,			
	83, 85, 87, 88,			
	91, 93, 96, 98,			
	99, 100, 103,			
	104, 105, 106,			
	107, 109, 110,			
	111, 112, 114,			
	146, 160, 161,			
	162, 163, 164,			
	165, 166, 167,			
	169, 170, 172,			
	174, 175, 179,			
	180, 181, 182,			
	183, 184, 186,			
	187, 188, 189,			
	191, 192, 193,			
	194, 197, 202,			
	211, 212, 214,			
	215, 216, 218,			
	219, 220, 221,			
	222, 224, 227,			
	228, 238, 239,			
	241, 242, 246,			
	247, 248, 249,			
	250, 258, 259,			
	261, 263, 265,			
	266, 267, 268,			
	271, 274, 275,			
	280, 281, 282,			
	283, 284, 285,			
	286, 290, 293,			
	294, 298, 299,			
	300, 304, 308,			
	309, 313, 314,			
	315, 316, 317,			
	318, 319, 321,			
	322, 324, 325,			
	326, 327, 328,			
	330, 331, 332,			
	333, 334, 337,			
	338, 339, 340,			
	342, 343, 344,			
	346, 347, 351,			
	352, 353, 354,			
	355, 356, 357,			
	358, 359, 360,			
	362, 363, 364, 366			
PI3K β	№ сполука	№ сполука	№ сполука	№ сполука
	8, 9, 10, 11,	3, 12, 13,	7, 62, 66, 82,	101, 142, 155,
	14, 21, 22, 24,	23, 25, 53, 55,	89, 90, 95, 97,	156, 157, 200, 253,
	26, 27, 28, 29,	58, 61, 63, 65,	100, 102, 150,	254, 255, 256, 257,
	34, 35, 36, 37,	67, 71, 72, 74,	153, 159, 176,	260, 262, 264, 268,

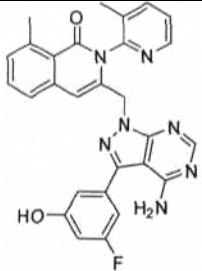
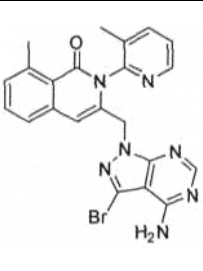
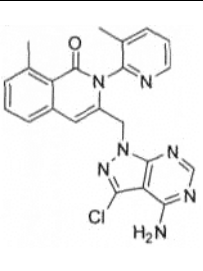
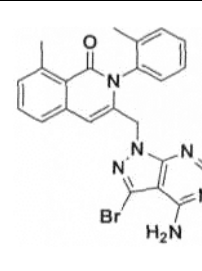
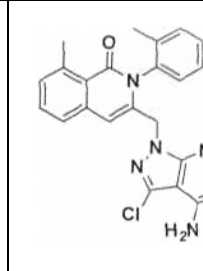
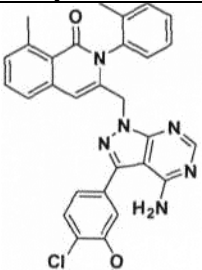
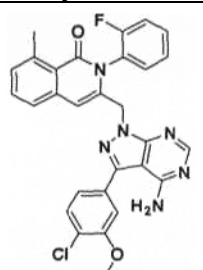
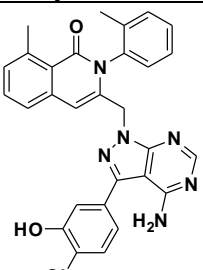
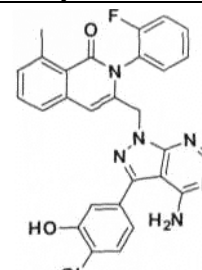
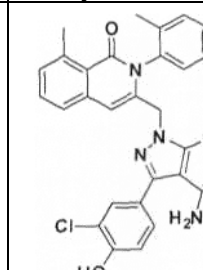
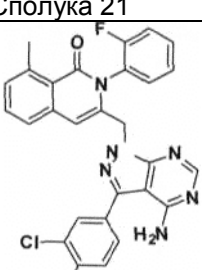
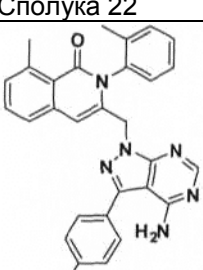
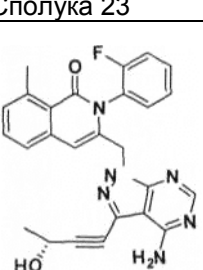
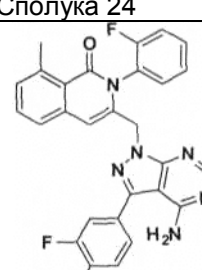
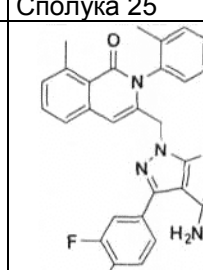
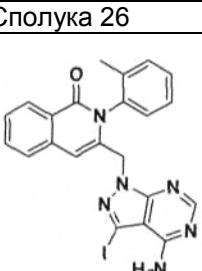
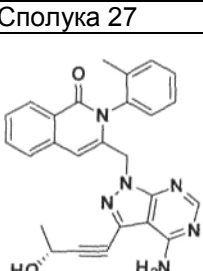
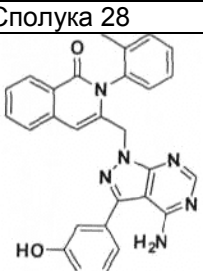
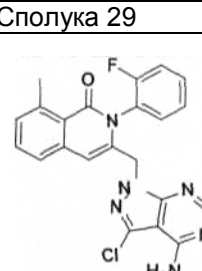
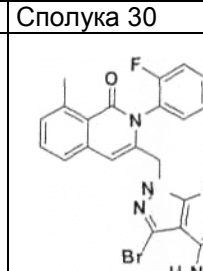
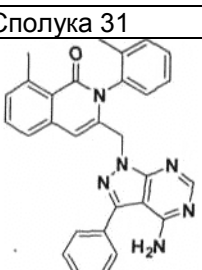
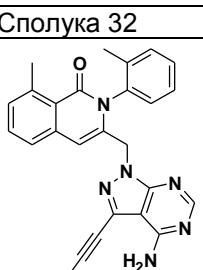
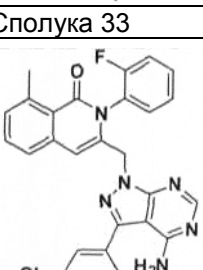
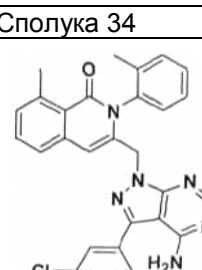
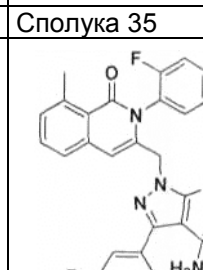
	38, 39, 40, 41,	75, 77, 81, 82,	185, 201, 204,	270, 272, 273, 278,
	42, 43, 44, 46,	83, 84, 85, 86,	208, 213, 227,	279, 287, 288, 289,
	52, 54, 56, 57,	96, 99, 106,	237, 251, 252,	291, 320, 323, 329,
	59, 60, 64, 68,	108, 110, 111,	267, 276, 277,	335, 345, 350
	69, 70, 73, 76,	113, 114, 115,	290, 292, 293,	
	78, 79, 80, 87,	145, 147, 149,	330, 332, 336,	
	88, 91, 93, 98,	151, 154, 158,	341, 343, 346,	
	103, 104, 105,	160, 161, 167,	348, 349, 361, 364	
	107, 109, 112,	168, 171, 173,		
	146, 152, 162,	174, 177, 178,		
	163, 164, 165,	190, 191, 198,		
	166, 169, 170,	202, 203, 205,		
	172, 175, 179,	206, 207, 209,		
	180, 181, 182,	210, 211, 212,		
	183, 184, 186,	214, 215, 219,		
	187, 188, 189,	220, 223, 228,		
	192, 193, 194,	235, 240, 243,		
	197, 216, 217,	244, 247, 249,		
	218, 221, 222,	265, 269, 274,		
	224, 238, 248,	281, 295, 296,		
	259, 261, 263,	298, 300, 308,		
	266, 271, 275,	316, 324, 328,		
	280, 282, 283,	338, 339, 340,		
	284, 285, 286,	342, 344, 352,		
	294, 299, 304,	354, 362, 363,		
	310, 311, 312,	365, 366		
	315, 317, 321,			
	322, 325, 326,			
	327, 331, 333,			
	334, 337, 347,			
	351, 353, 355,			
	356, 357, 358,			
	359, 360			
EC ₅₀ проліферації В клітин, (н)	№ сполука	№ сполука	№ сполука	№ сполука
	38, 162,	1, 2, 5, 22,	4, 8, 9, 10,	3, 6, 7, 12, 13,
	199, 334	26, 27, 39, 40,	11, 14, 15, 18,	16, 17, 23, 33, 37,
		43, 49, 57, 71,	19, 20, 21, 24,	44, 48, 53, 54, 55,
		87, 112, 197,	25, 28, 29, 30,	62, 63, 66, 67, 68,
		207, 235, 333	31, 32, 34, 35,	72, 73, 74, 75, 81,
			36, 41, 42, 45,	82, 83, 84, 88, 89,
			46, 47, 50, 51,	90, 93, 95, 96, 97,
			61, 69, 70, 76,	99, 101, 102, 108,
			77, 78, 79, 80,	109, 113, 115, 123,
			85, 86, 91, 98,	125, 126, 128, 134,
			100, 103, 104,	136, 137, 138, 139,
			105, 106, 107,	141, 142, 144, 146,
			110, 111, 114,	147, 148, 149, 150,
			119, 124, 133,	151, 153, 154, 155,
			135, 145, 152,	156, 157, 158, 159,
			161, 162, 163,	160, 166, 167, 168,
			169, 195, 212,	170, 171, 173, 174,
			243, 294, 312, 332	176, 177, 178, 180,
				187, 185, 188, 190,
				191, 196, 198, 200,
				201, 202, 203, 204,
				205, 206, 208, 209,
				210, 211, 213, 214,

				215, 216, 219, 220,
				221, 222, 223, 224,
				227, 228, 229, 230,
				231, 232, 233, 234,
				237, 244, 245, 247,
				248, 249, 251, 252,
				253, 254, 255, 256,
				257, 270, 276, 277,
				278, 289, 290, 292,
				295, 296, 298, 300,
				301, 302, 303, 306,
				308, 310, 311, 328,
				329, 330, 331, 335,
				336, 337, 338, 339,
				341, 342, 343, 344,
				345, 346, 348, 349,
				350, 352, 357, 358

Таблиця 4

Структури сполук для результатів IC₅₀, описаних у таблиці 3

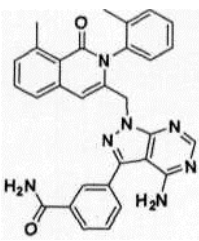
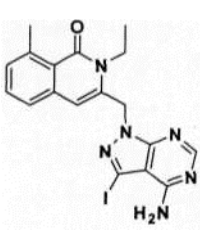
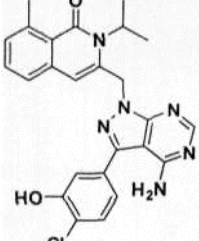
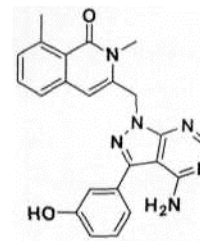
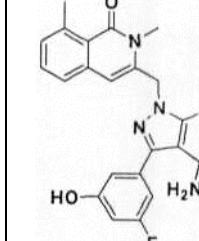
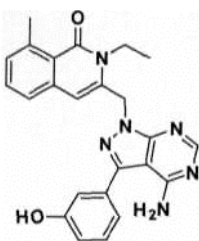
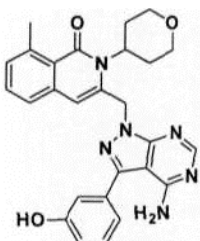
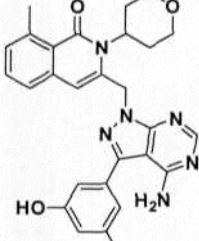
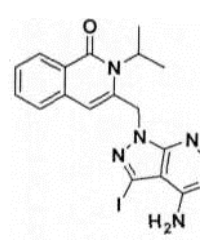
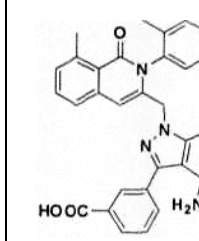
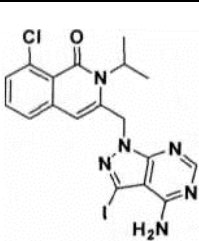
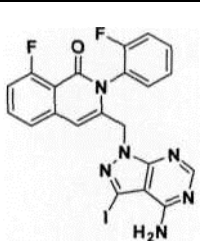
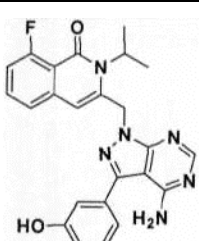
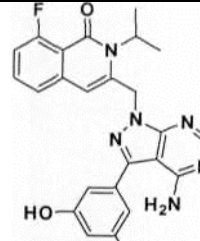
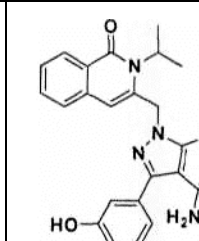
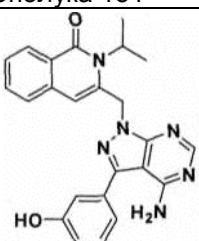
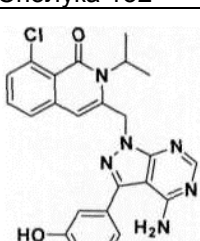
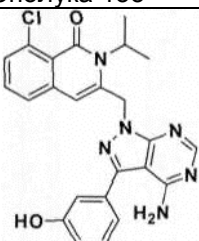
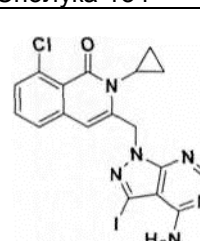
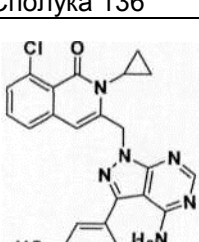
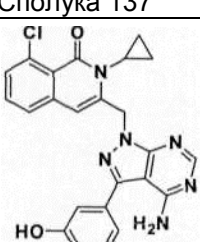
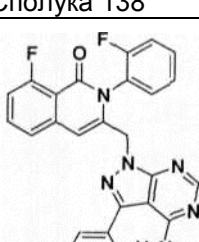
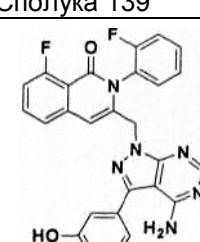
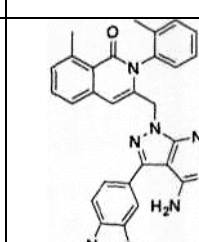
Структура				
Сполука 1	Сполука 2	Сполука 3	Сполука 4	Сполука 5
Сполука 6	Сполука 7	Сполука 8	Сполука 9	Сполука 10
Сполука 11	Сполука 12	Сполука 13	Сполука 14	Сполука 15

				
Сполука 16	Сполука 17	Сполука 18	Сполука 19	Сполука 20
				
Сполука 21	Сполука 22	Сполука 23	Сполука 24	Сполука 25
				
Сполука 26	Сполука 27	Сполука 28	Сполука 29	Сполука 30
				
Сполука 31	Сполука 32	Сполука 33	Сполука 34	Сполука 35
				
Сполука 36	Сполука 37	Сполука 38	Сполука 39	Сполука 40

Сполука 41	Сполука 42	Сполука 43	Сполука 44	Сполука 45
Сполука 46	Сполука 47	Сполука 48	Сполука 49	Сполука 50
Сполука 51	Сполука 52	Сполука 53	Сполука 54	Сполука 55
Сполука 56	Сполука 57	Сполука 58	Сполука 59	Сполука 60
Сполука 61	Сполука 62	Сполука 63	Сполука 64	Сполука 65

Сполука 66	Сполука 67	Сполука 68	Сполука 69	Сполука 70
Сполука 71	Сполука 72	Сполука 73	Сполука 74	Сполука 75
Сполука 76	Сполука 77	Сполука 78	Сполука 79	Сполука 80
Сполука 81	Сполука 82	Сполука 83	Сполука 84	Сполука 85
Сполука 86	Сполука 87	Сполука 88	Сполука 89	Сполука 90

Сполука 91	Сполука 92	Сполука 93	Сполука 94	Сполука 95
Сполука 96	Сполука 97	Сполука 98	Сполука 99	Сполука 100
Сполука 101	Сполука 102	Сполука 103	Сполука 104	Сполука 105
Сполука 106	Сполука 107	Сполука 108	Сполука 109	Сполука 110
Сполука 111	Сполука 112	Сполука 113	Сполука 114	Сполука 115
Сполука 116	Сполука 117	Сполука 118	Сполука 119	Сполука 120

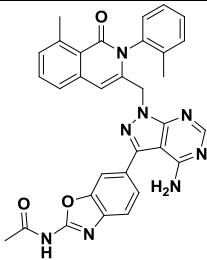
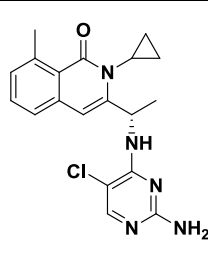
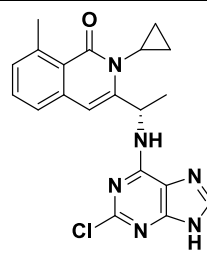
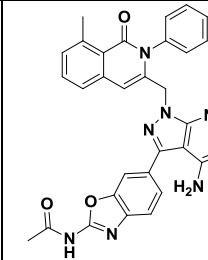
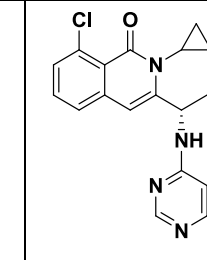

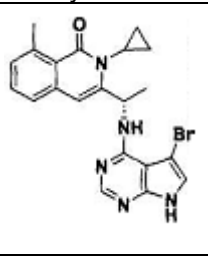

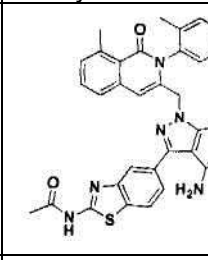
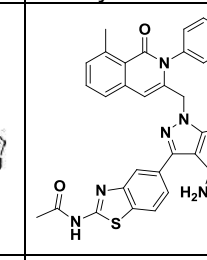
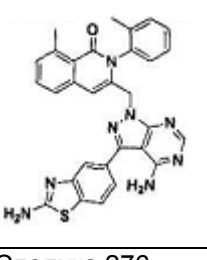
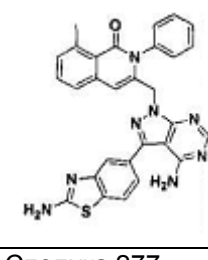

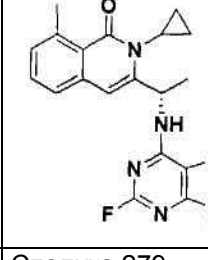
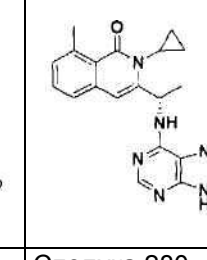
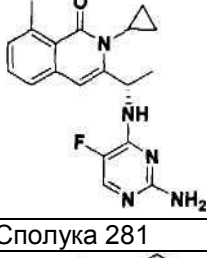

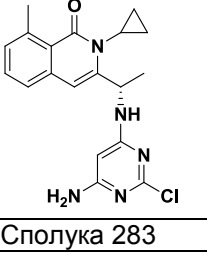
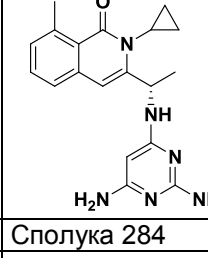
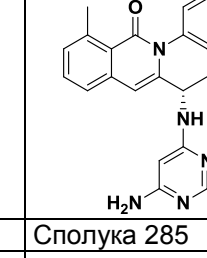
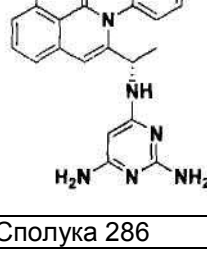

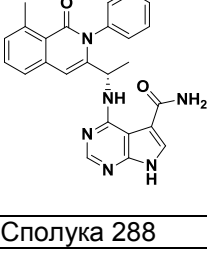
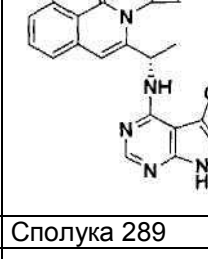
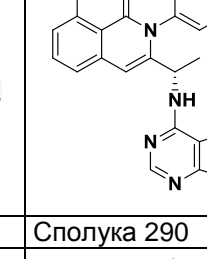
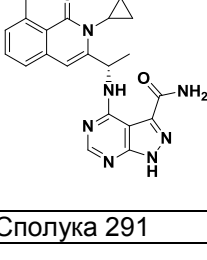

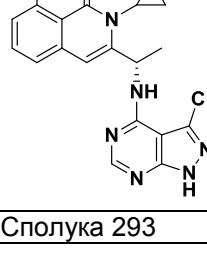

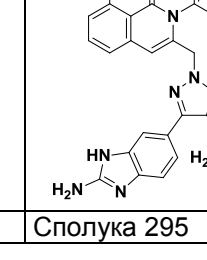
				
Сполука 121	Сполука 122	Сполука 123	Сполука 124	Сполука 125
				
Сполука 126	Сполука 127	Сполука 128	Сполука 129	Сполука 130
				
Сполука 131	Сполука 132	Сполука 133	Сполука 134	Сполука 135
				
Сполука 136	Сполука 137	Сполука 138	Сполука 139	
				
Сполука 141	Сполука 142	Сполука 143	Сполука 144	Сполука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

Сполука 146	Сполука 147	Сполука 148	Сполука 149	Сполука 150
Сполука 151	Сполука 152	Сполука 153	Сполука 154	Сполука 155
Сполука 156	Сполука 157	Сполука 158	Сполука 159	Сполука 160
Сполука 161	Сполука 162	Сполука 163	Сполука 164	Сполука 165
Сполука 166	Сполука 167	Сполука 168	Сполука 169	Сполука 170
Сполука 171	Сполука 172	Сполука 173	Сполука 174	Сполука 175

Сполука 176	Сполука 177	Сполука 178	Сполука 179	Сполука 180
Сполука 181	Сполука 182	Сполука 183	Сполука 184	Сполука 185
Сполука 186	Сполука 187	Сполука 188	Сполука 189	Сполука 190
Сполука 191	Сполука 192	Сполука 193	Сполука 194	Сполука 195
Сполука 196	Сполука 197	Сполука 198	Сполука 199	Сполука 200
Сполука 201	Сполука 202	Сполука 203	Сполука 204	Сполука 205

Сполука 206	Сполука 207	Сполука 208	Сполука 209	Сполука 210
Сполука 211	Сполука 212	Сполука 213	Сполука 214	Сполука 215
Сполука 216	Сполука 217	Сполука 218	Сполука 219	Сполука 220
Сполука 221	Сполука 222	Сполука 223	Сполука 224	Сполука 225
Сполука 226	Сполука 227	Сполука 228	Сполука 229	Сполука 230
Сполука 231	Сполука 232	Сполука 233	Сполука 234	Сполука 235

Сполука 236	Сполука 237	Сполука 238	Сполука 239	Сполука 240
Сполука 241	Сполука 242	Сполука 243	Сполука 244	Сполука 245
Сполука 246	Сполука 247	Сполука 248	Сполука 249	Сполука 250
Сполука 251	Сполука 252	Сполука 253	Сполука 254	Сполука 255
Сполука 256	Сполука 257	Сполука 258	Сполука 259	Сполука 260
Сполука 261	Сполука 262	Сполука 263	Сполука 264	Сполука 265

				
Сполука 266	Сполука 267	Сполука 268	Сполука 269	Сполука 270
				
Сполука 271	Сполука 272	Сполука 273	Сполука 274	Сполука 275
				
Сполука 276	Сполука 277	Сполука 278	Сполука 279	Сполука 280
				
Сполука 281	Сполука 282	Сполука 283	Сполука 284	Сполука 285
				
Сполука 286	Сполука 287	Сполука 288	Сполука 289	Сполука 290
				
Сполука 291	Сполука 292	Сполука 293	Сполука 294	Сполука 295

Сполука 296	Сполука 297	Сполука 298	Сполука 299	Сполука 300
Сполука 301	Сполука 302	Сполука 303	Сполука 304	Сполука 305
Сполука 306	Сполука 307	Сполука 308	Сполука 309	Сполука 310
Сполука 311	Сполука 312	Сполука 313	Сполука 314	Сполука 315
Сполука 316	Сполука 317	Сполука 318	Сполука 319	Сполука 320
Сполука 321	Сполука 322	Сполука 323	Сполука 324	Сполука 325

Сполука 326	Сполука 327	Сполука 328	Сполука 329	Сполука 330
Сполука 331	Сполука 332	Сполука 333	Сполука 334	Сполука 335
Сполука 336	Сполука 337	Сполука 338	Сполука 339	Сполука 340
Сполука 341	Сполука 342	Сполука 343	Сполука 344	Сполука 345
Сполука 346	Сполука 347	Сполука 348	Сполука 349	Сполука 350
Сполука 351	Сполука 352	Сполука 353	Сполука 354	Сполука 355

Сполука 356	Сполука 357	Сполука 358	Сполука 359	Сполука 360
Сполука 361	Сполука 362	Сполука 363	Сполука 364	Сполука 365
Сполука 366				

Приклад 22: Аналізи експресії й інгібування p110/p85, p110/p85, p110/p85, та p110:

PI3-K класу I можуть бути закуплені (p110 α /p85 α , p110 β /p85 α , p110 β /p85 α в Upstate, і p110 γ в Sigma) або експресовані так, як описано раніше (Knight et al., 2004). Значення IC₅₀ вимірюються з використанням стандартного ТШХ аналізу для активності ліпідкінази (описаного нижче) або за допомогою аналізу втримання на мембрані. Реакції кіназ виконуються шляхом готування реакційної суміші, що містить кіназу, інгібітор (кінцева концентрація 2 % у ДМСО), буфер (25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂), і приготовлений свіжий фосфатиділінозитол, оброблений ультразвуком (100 мкг/мл). Реакції ініціюються додаванням АТФ, що містить 10 мкМ γ -32 P-АТФ до кінцевої концентрації 10 або 100 мкМ, реакції витримують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Для аналізу ТШХ, реакції обривають шляхом додавання 105 мкл 1 н. розчину HCl, а потім 160 мкл CHCl₃:MeOH (1:1). Двофазну суміш перемішують на вортексі, швидко центрифугують і переносять органічну фазу в нову пробірку за допомогою завантажувального мікродозатора, попередньо покритий CHCl₃. Цей екстракт розміщують на пластини ТШХ і витримують 3-4 години на розчині н-пропанол:1М оцтова кислота 65:35. Потім пластини ТШХ висушуються, розміщуються на екран сканера Phosphorimager (Storm, Amersham), і підраховуються. Для кожної сполуки активність кінази вимірюється при 10-12 концентраціях інгібітору, що становлять дворазове розведення від максимальної випробовуваної концентрації (звичайно 200 мкМ). Для сполук, що демонструють значну активність, визначення IC₅₀ повторюють від двох до чотирьох разів, і значення, що реєструється, є середнім із цих незалежних вимірів.

У продажі існують інші набори або системи для аналізу активності PI3-K. Доступні в продажі набори або системи можуть використовуватися для аналізу інгібіторів і/або агоністів PI3-K, включаючи, не обмежуючись, кінази PI3 α , β , δ та γ . Типовою системою є Система для аналізу PI3-кінази (людини) HTRF™ виробництва Upstate. Аналіз може виконуватися по методиках, запропонованим виробником. Коротенько, аналіз являє собою аналіз FRET з тимчасовим дозволом, що побічно вимірює продукт PIP3, утворений у результаті активності PI3-K. Реакція кінази виконується у мікротитрувальному планшеті (напр., 384-лунковому мікротитрувальному планшеті). Загальний об'єм реакції становить близько 20 мкл на лунку. На першому етапі в кожну лунку розміщують 2 мкл досліджувані сполуки в 20 % диметилсульфоксиді, що дає кінцеву концентрацію 2 % у ДМСО. Потім у кожну лунку додають близько 14,5 мкл суміші кінази/PIP2 (розведеної в реакційному буфері 1X) до кінцевої концентрації 0,25-0,3 мкг/мл кінази й 10 мкМ PIP2. Планшет закривають і інкубують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Для початку реакції в кожну лунку додають 3,5 мкл АТФ (розведеної в реакційному буфері 1X)

до кінцевої концентрації 10 мкМ АТФ. Планшет закривають і інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакцію припиняють додаванням у кожну лунку 5 мкл розчину для зупинки реакції, а потім 5 мкл виявленої суміші. Планшет закривають, інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім зчитують на відповідному планшет-рідері. Дані аналізують і одержують значення IC₅₀ за допомогою GraphPad Prism 5.

Приклад 23: Аналіз експресії й інгібування Abl

Переxресна активність або її недостатність у одній або більше сполук цього винаходу стосовно кінази Abl може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Наприклад, сполуки, описані в цьому документі, можуть бути трикратно проаналізовані стосовно рекомбінантної Abl повної довжини або Abl (T315I) (Upstate) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ МдCl₂, 200 мкМ АТФ (2,5 мкМ γ-32 P-АТФ) і 0,5 мг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат Abl EAIYAAPFAKKK використовується як фосфороакцептор (200 мМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 24: Аналіз експресії й інгібування Hck

Переxресна активність або її недостатність в одній або більше сполук цього винаходу стосовно кінази Hck може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути трикратно проаналізовані стосовно рекомбінантної Hck повної довжини в зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ МдCl₂, 200 мкМ АТФ (2,5 мкМ γ-32 P-АТФ) і 0,5 мг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат кіназ сімейства Src EIYGEFKKK використовується як фосфороакцептор (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 25: Аналізи експресії й інгібування інсулінового рецептора (IP)

Переxресна активність або її недостатність в одній або більше сполук цього винаходу стосовно кінази рецептора IR може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути трикратно проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази інсулінового рецептора (Upstate) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MnCl₂, 200 мкМ АТФ (2,5 мкМ γ-32 P-АТФ) і 0,5 мг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 26: Аналізи експресії й інгібування Src

Переxресна активність або її недостатність у одній або більше сполук цього винаходу стосовно кінази Src може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути трикратно проаналізовані по відношенню до рекомбінантної Src повної довжини або Src (T338I) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 200 мкМ АТФ (2,5 мкМ γ-32 P-АТФ) і 0,5 мг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат кіназ сімейства Src EIYGEFKKK використовується як фосфороакцептор (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

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

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

Приклад 28: Аналізи експресії й інгібування mTOR

Переxресна активність або її недостатність в одній або більше сполук цього винаходу стосовно mTOR може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно рекомбінантної mTOR (Invitrogen) у зразку, що містить 50 мМ HEPES, pH 7,5, 1 мМ EGTA, 10 мМ MgCl₂, 2,5 мМ, 0,01 % Твін, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 P-АТФ) і 3

мкг/мл BSA. Як субстрат використовується рекомбінантна PHAS-1/4EBP1 щурів (Calbiochem; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

У продажі існують інші набори або системи для аналізу активності mTOR. Наприклад, можна використовувати аналітичний зразок кінрази LanthaScreen™ виробництва Invitrogen для тестування інгібіторів mTOR, описаних у цьому документі. Цей аналіз являє собою аналіз на базі FRET з тимчасовим дозволом, що вимірює фосфорилювання 4EBP1, міченого GFP, кіназою mTOR. Реакція кінрази виконується в білому 384-лунковому мікротитрувальному планшеті. Загальний об'єм реакційної суміші становить 20 мкл на лунку, а склад реакційного буфера включає 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01 % Полісорбату 20, 1 мМ EGTK, 10 мМ MnCl₂ і 2 мМ DTT. На першому етапі в кожну лунку поміщають 2 мкл досліджувані сполуки в 20 % диметилсульфоксиді, що дає кінцеву концентрацію 2 % у ДМСО. Потім 8 мкл mTOR, розведеної в реакційному буфері, додають у кожну лунку до кінцевої концентрації 60 нг/мл. Для початку реакції 10 мкл суміші АТФ/GFP-4EBP1 (розведеної в реакційному буфері) додають у кожну лунку до кінцевої концентрації 10 мкМ АТФ і 0,5 мкМ GFP-4EBP1. Планшет закривають і інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють додаванням 10 мкл на лунку суміші антитіла Tb-Анти-pT46 4EBP1/ЕДТА (розведеної в буфері TR-FRET) до кінцевої концентрації 1,3 нМ антитіла й 6,7 мМ ЕДТА. Планшет закривають, інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім зчитують на планшет-рідері, настроєному на LanthaScreen™ TR-FRET. Дані аналізують, і одержують значення IC₅₀ за допомогою GraphPad Prism 5.

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

Переxресна активність або її недостатність у однієї або більше сполук цього винаходу стосовно рецептора VEGF може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінрази рецептора KDR (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,1 % BME, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

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

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно EphB4 може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінрази B4 рецептори Ephrin (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,1 % BME, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 31: Аналізи експресії й інгібування рецептора епідермального фактору росту (EGFR)

Переxресна активність або її недостатність у однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінрази EGFR може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінрази рецептора EGF (Invitrogen) у зразку, що містить 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,1 % BME, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 P-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 32: Аналіз експресії й інгібування зразка KIT

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінрази KIT може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінрази KIT (Invitrogen) у зразку, що містить

25 mM HEPES, pH7,4, 1 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 Р-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 33: Аналізи експресії й інгібування RET

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази RET може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази RET (Invitrogen) у зразку, що містить 25 mM HEPES, pH7,4, 10 mM MgCl₂, 2,5 mM DTT, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 Р-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат Abl EAIYAAPFAKKK використовується як фосфороакцептор (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

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

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази PDGFR може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази PDG (Invitrogen) у зразку, що містить 25 mM HEPES, pH7,4, 10 mM MgCl₂, 2,5 mM DTT, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 Р-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат Abl EAIYAAPFAKKK використовується як фосфороакцептор (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

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

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази FLT-3 може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази FLT-3 (Invitrogen) у зразку, що містить 25 mM HEPES, pH7,4, 10 mM MgCl₂, 2,5 mM DTT, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 Р-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Оптимізований пептидний субстрат Abl EAIYAAPFAKKK використовується як фосфороакцептор (200 мкМ). Реакції обриваються шляхом розміщення на фосфороцелюлозні аркуші, які промиваються 0,5 % розчином фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

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

Переxресна активність або її недостатність в однієї або більше сполук цього винаходу стосовно кінази TIE2 може бути обмірювана відповідно до кожної з методик, відомих у даній галузі, або за допомогою способів, описаних нижче. Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути проаналізовані стосовно домену рекомбінантної кінази TIE2 (Invitrogen) у зразку, що містить 25 mM HEPES, pH7,4, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 10 mM MnCl₂, 10 мкМ АТФ (2,5 мкМ μ-32 Р-АТФ) і 3 мкг/мл BSA. Як субстрат використовується Poly E-Y (Sigma; 2 мг/мл). Реакції обривають шляхом розміщення на нітроцелюлозу, що промивають 1 М розчином NaCl/1 % фосфорної кислоти (близько 6 разів, 5-10 хвилин кожний). Аркуші висушуються, а перенесена радіоактивність вимірюється за допомогою формування зображення на люмінесцентному фосфорному покритті.

Приклад 37: Аналіз активації й проліферації В-Клітин

Здатність однієї або більше із зазначених сполук інгібувати активацію й проліферацію В-клітин визначається у відповідності зі стандартними способами, відовими в даній галузі. Наприклад, існує аналіз клітинної проліферації in vitro, що вимірює метаболічну активність живих клітин. Цей аналіз виконується в 96-лунковому мікротитрувальному планшеті з використанням відновлення барвника Аламара синього. Селезінкові В-клітини Balb/c очищають за допомогою градієнта Ficoll-Paque™ PLUS, а потім магнітного поділу клітин з використанням набору для поділу В-клітин MACS (Miletenyi). Клітини поміщають у кількості 90 мкл, 50000 клітин/лунку в середовищі для В-клітин (RPMI+10 % FBS+Penn/Strep+50 мкМ bME + 5 mM HEPES). Сполуки, описані в цьому документі, розбавляють у середовищі для В-клітин і додають

в об'ємі 10 мкл. Планшети інкубують протягом 30 хвилин при 37 °C і 5 % CO₂ (кінцева концентрація ДМСО 0,2 %). Потім додають 50 мкл стимулюючого коктейлю для В-Клітин, що містить 10 мкг/мл LPS або 5 мкг/мл антимишачого IgM ослиного F(ab')₂ плюс 2 нг/мл рекомбінантного мишачого IL4 у середовищі для В-Клітин. Планшети інкубують протягом 72 годин при 37 °C і 5 % CO₂. У кожен лунку додають реагент Аламар синій об'ємом 15 мкл, і інкубують планшети протягом 5 годин при 37 °C і 5 % CO₂. Флуоресценцію Аламара синього зчитують при 560Ex/590Em, і розраховують значення IC₅₀ або EC₅₀ за допомогою GraphPad Prism 5.

Приклад 38: Аналіз проліферації пухлинної клітинної лінії

Здатність однієї або більше із зазначених сполук інгібувати проліферацію пухлинної клітинної лінії визначається у відповідності зі стандартними способами, відомими в даній галузі. Наприклад, може бути виконаний аналіз клітинної проліферації *in vitro* для виміру метаболічної активності живих клітин. Цей аналіз виконується в 96-лунковому мікротитрувальному планшеті з використанням відновлення барвника Аламара синього. Пухлинні клітинні лінії людини закупаються в ATCC (напр., MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3), вирощують до злиття в колбах T75, трипсинізують з 0,25 % трипсину, промивають один раз середовищем для пухлинних клітин (DMEM+10 % FBS), і поміщають на планшет у кількості 90 мкл, 5000 клітин на лунку в середовищі для пухлинних клітин. Сполуки, описані в цьому документі, розбавляють у середовищі для пухлинних клітин і додають в об'ємі 10 мкл. Планшети інкубують протягом 72 годин при 37 °C і 5 % CO₂. У кожен лунку додають реагент Аламар синій об'ємом 10 мкл, і інкубують планшети протягом 3 годин при 37 °C і 5 % CO₂. Флуоресценцію Аламара синього зчитують при 560Ex/590Em, і розраховують значення IC₅₀ за допомогою GraphPad Prism 5.

Приклад 39: Протипухлинна активність *in vivo*

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

Паклітаксел-Резистентні моделі пухлин

1. Клінічно отримана модель карциноми яєчника

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

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

2. Ксенотрансплантат карциноми яєчника людини A2780Tax (мутований тубулін)

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

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

3. Ксенотрансплантат карциноми товстої кишки людини HCT116A/M46 (стійкий до різних ліків)

HCT116/VM46 є MDR-Резистентною карциномою товстої кишки, отриманою із чутливої родинної лінії HCT116. *In vivo*, вирощений в "голих" мишах, HCT116/VM46 стійко демонструє високу резистентність до паклітакселу.

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

5. Мишача модель саркоми M5076

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

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

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

Приклад 40: Аналіз стабільності мікросом

Стабільність однієї або більше із зазначених сполук визначається у відповідності зі стандартними способами, відомими в даній галузі. Наприклад, стабільність однієї або більше сполук визначається в аналізі *in vitro*. Зокрема, існує аналіз стабільності мікросом *in vitro*, що вимірює стабільність однієї або більше із зазначених сполук при взаємодії з мікросомами мишей, щурів або людини, отриманими з печінки. Реакції мікросом із сполуками виконуються в

1,5 мл пробірці Еппендорфа. Кожна пробірка містить 0,1 мкл 10,0 мг/мл NADPH; 75 мкл 20,0 мг/мл мікросом печінки мишей, щурів або людини; 0,4 мкл 0,2 М фосфатні буфери й 425 мкл ddH₂O. Пробірка негативного контролю (без NADPH) містить 75 мкл 20,0 мг/мл мікросом печінки мишей, щурів або людини; 0,4 мкл 0,2 М фосфатні буфери й 525 мкл ddH₂O. Реакції ініціюють додаванням 1,0 мкл 10,0 мМ досліджуваної сполуки. Реакційні пробірки інкубують при 37 °С. Зразки об'ємом 100 мкл відбирають у нову пробірку Еппендорфа, що містить 300 мкл холодного метанолу, через 0, 5, 10, 15, 30 і 60 хвилин після початку реакції. Зразки центрифугують при швидкості 15000 об./хв. для видалення білка. Надосадову рідину центрифугованого зразка переносять у нову пробірку. Концентрацію стійкої сполуки після реакції з мікросомами в надосадовій рідині вимірюють рідинною хроматографією/мас-спектрометрією (ЖХ-МС).

Приклад 41: Аналіз стабільності в плазмі

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

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

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

Приклад 42: Хімічна стабільність

Хімічну стабільність однієї або більше заданих сполук визначають у відповідності зі стандартними методиками, відомими в даній галузі. Наступні подробиці представляють типовий спосіб визначення хімічної стабільності заданої сполуки. Буфером за замовчуванням, використовуваним для аналізу хімічної стабільності, є сольовий фосфатний буфер (PBS) при pH7,4; можуть використовуватися інші придатні буфери. Задану сполуку додають з 100 мкМ маткового розчину в аліквоту PBS (у двох екземплярах) для одержання кінцевого об'єму зразка 400 мкл, що містить 5 мкМ досліджуваної сполуки й 1 % ДМСО (для визначення періоду напіввиведення готується зразок загальним об'ємом 700 мкл). Реакції інкубуються при струшуванні протягом 0 хвилин і 24 годин при 37 °С; для визначення періоду напіввиведення зразки інкубуються протягом 0, 2, 4, 6 і 24 годин. Реакції припиняють негайним додаванням 100 мкл інкубаційної суміші до 100 мкл ацетонітрилу й перемішують на вортексі протягом 5 хвилин. Потім зразки зберігають при -20 °С до проведення аналізу ВЕЖХ-МС/МС. При необхідності контрольна або еталонна сполука, така як хлорамбуцил (5 мкл) аналізується одночасно з досліджуваною сполукою, оскільки ця сполука в значній мірі гідролізується за 24 години. Зразки аналізуються за допомогою (ОВ) ВЕЖХ-МС/МС із використанням вибраного моніторингу реакції (ВМР). Пристрій ВЕЖХ складається з бінарного РХ насоса з автоматичним пробовідбірником, колонки змішаного режиму, 312, 2 × 20 мм і градієнтної програми. Области піків, що відповідають аналітам, записуються за допомогою ВЕЖХ-МС/МС. Відношення родинної сполуки, що залишилося через 24 години, до кількості, що залишилася у нульовий час, виражений у відсотках, записується як хімічна стабільність. У випадку визначення часу напіввиведення, час напіввиведення оцінюється за нахилом первісної лінійної області

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

Приклад 43: Аналіз кінази Akt

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

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

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

Приклад 44: Сигналінг кіназ у крові

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

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

Приклад 45: Аналіз утворення колоній

Мишачі клітини кісткового мозку, тільки що перетворені ретровірусом BCR-Abl р190 (у цьому документі згадуються як перетворені клітини р190), поміщають у чашки в присутності різних комбінацій ліків у середовищі метилцелюлози M3630 приблизно на 7 днів з рекомбінантним IL-7 людини приблизно в 30 % сироватці, і підраховують кількість колоній, що утворилися, при візуальному дослідженні під мікроскопом.

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

Приклад 46: Вплив інгібіторів кінази на лейкозні клітини *in vivo*

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

Клітини периферійної крові зібрали приблизно на 10 день (перед лікуванням) і в момент евтаназії (після лікування), обробили міченими анти-hCd4 антитілами й підраховували проточною цитометрією. Цей спосіб може використовуватися для демонстрації того, що синергетичний ефект однієї або більше сполук, описаних у цьому винаході, у комбінації з відомими хіміотерапевтичними засобами значно знижує кількість лейкозних клітин крові в порівнянні з лікуванням тільки відомими хіміотерапевтичними засобами (напр., ґлівек) у досліджуваних умовах.

Приклад 47: Лікування вовчаку на мишачій моделі

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

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

Мишачі моделі вовчаку, такі як R2KO, BXSb або MLR/lpr, піддають лікуванню приблизно у віці 2 місяці, протягом близько 2 місяців. Мишам вводять дози: носія, RAD001 у дозуванні близько 10 мг/кг, або сполуки, описані в цьому документі в дозуванні від близько 1 мг/кг до близько 500 мг/кг. Зразки крові й сечі одержують приблизно на всій протязі періоду випробування, і аналізують на антиядерні антитіла (у розведеній сироватці) або концентрацію білка (у сечі). Сироватку також аналізують на антитіла анти-оцДНК і анти-дцДНК за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу ELISA. Тварин умертвляють на 60 день і збирають тканини для виміру ваги селезінки й захворювання нирок. Гломерулонефрит визначають у сегментах нирок, пофарбованих H&E. Інших тварин досліджують протягом біля двох місяців після припинення лікування, використовуючи такі ж кінцеві точки.

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

Приклад 48: Аналіз трансплантата кісткового мозку мишей

Миша-Реципієнт жіночої статі одержала летальну дозу випромінювання з γ -джерела. Приблизно через 1 год. після дози опромінення миші ввели близько 1×10^6 лейкозних клітин з раннього пасажу перетворених культур p190 (напр., як описано в публікації Cancer Genet Cytogenet. 2005 Aug; 161(1):51-6). Ці клітини вводяться разом із протипроменевою дозою приблизно з 5×10^6 нормальних клітин кісткового мозку, отриманих від донорної миші віком 3-5 тижнів. Реципієнтам давали антибіотики у воді, і щодня контролювали. Мишей, що занедужали приблизно через 14 днів, умертвили й зібрали лімфоїдні органи для проточної цитометрії й/або магнітного збагачення. Лікування почали приблизно на 10 день і продовжували щодня до початку захворювання в миші, або максимум протягом близько 35 днів після трансплантації. Ліки вводили через оральний шлуночковий зонд. У пілотному експерименті визначили дозу хіміотерапевтичного засобу, що не є лікувальним, але сповільнює виникнення лейкозу приблизно на один тиждень або менш; контрольні зразки лікували носієм або лікували хіміотерапевтичним засобом, що попередньо продемонструвало вповільнення, але не вилікування лейкемогенеза в цих моделях (напр., імаїніб у концентрації близько 70 мг/кг двічі в день). Для першої фази використовували клітини p190, експресуючі eGFP, і аналіз після розкриття був обмежений підрахунком процентного вмісту лейкозних клітин у кістковому мозку, селезінці й лімфатичному вузлі за допомогою проточної цитометрії. На другій фазі

використовували клітини p190, експресуючі безхвосту форму CD4 людини, і аналіз після розкриття включав магнітне сортування клітин hCD4+ із селезінки з наступним імуноблотинговим аналізом ключових сигнальних кінцевих точок: p Akt -T308 і S473; pS6 і p4EBP-1. Як контроль для імуноблотингового визначення відсортовані клітини інкубували в присутності або під час відсутності інгібіторів кінази даного опису перед лізисом. Необов'язково, використовували аналіз "Phosflow" для виявлення p Akt-S473 і pS6-S235/236 у клітинах, що дають сигнал hCD4 вище граничні значення, без попереднього сортування. Ці Сигналінгові дослідження є особливо корисними, наприклад, якщо в мишей, підданих лікуванню ліками, не розвивається клінічний лейкоз на 35 день. Будуються діаграми виживання Каплана-Мейера й виконується статистичний аналіз у відповідності зі способами, відомими в даній галузі. Результати клітин p190 аналізуються окремо й разом.

Зразки периферійної крові (100-200 мкл) одержують раз у тиждень від всіх мишей, починаючи з 10 дня безпосередньо до початку лікування. Плазма використовується для виміру концентрації ліків, а клітини аналізуються на маркери лейкозу (eGFP або hCD4) і біомаркери Сигналінга, як описано в цьому документі.

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

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

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

Таблиця

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

Чотирьох тварин у групі 1 і вісім тварин у групах 2-7 вмертвили в CO₂ через 2 години після останнього введення сполуки на 7 день. Відразу зібрали кров шляхом серцевої пункції й зберігали при 37 °C протягом 1 год. для згортання, а потім інкубували протягом ночі при 4 °C для скорочення згустків. Наступного дня сироватку зібрали декантацією й центрифугували при 3000 об./хв. протягом 10 хвилин. Потім зібрану сироватку заморозили при -80 °C для наступних аналізів.

Зразки сироватки аналізували на титри антитіл анти-TNP за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу ELISA, як описано в цьому документі. TNP-BSA нанесли на мікротитрувальний планшет Nunc Maxisorb у кількості 100 мкл на лунку в концентрації м 100 мг/мл у фосфатом буферному сольовому розчині (PBS). Планшет Maxisorb інкубували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі, а потім видалили розчин. У кожен лунку додали 200 мкл на лунку буфера, що блокує (напр., 1 % BSA в PBS) і інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Планшет промили один раз об'ємом 200 мкл на лунку 0,05 % розчином Твін-20 в PBS (промивний буфер). У кожен лунку першого стовпчика (1) мікротитрувального планшета додали 1:2 розведену сироватку від кожної миші в буфері, що блокує. Потім сироватку в кожній лунці 1 колонки 3-кратно розбавили в буфері, що блокує, і помістили в колонку 2. Сироватку в кожній лунці 2 колонки 3-кратне розбавили в буфері, що блокує, і помістили в колонку 3. Процедуру повторили по всім дванадцяти колонках мікротитрувального планшета. Мікротитрувальний планшет інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Сироватку видалили із планшета, а планшет промили три рази промивним

буфером. У кожен лунку додали 100 мкл на лунку козячого антимишачого IgG3-HRP, розведеного 1:250 у буфері, що блокує, і інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Антимишачий IgG3-HRP видалили з мікротитрувального планшета, і промили планшет шість разів промивним буфером. Субстрат HRP (200 мкл розчину ABTS+30 % H₂O₂+10

5 мл цитратного буфера) помістили в кожен лунку в кількості 100 мкл на лунку, інкубували 2-20 хвилин у темряві й спектрофотометрично визначили кількість анти-TNP IgG3 при 405 нм. Аналогічно визначили анти-TNP IgM і загальний анти-TNP Ab, використовуючи анти-мишачий IgM-HRP і анти-мишачий Ig-HRP, відповідно.

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

додатково показано, що сполука № 53 демонструє 29, 9-кратне зниження рівня IgG3 у порівнянні з контрольними мишами, обробленими носієм, при рівні дозування 60 мг/кг при досліджуваних умовах.

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

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

Оральне введення сполуки почали в 0 день і продовжували до 16 дня з носієм (5 % NMP, 85 % ПЕГ 400, 10 % Солютола) або із сполукою цього винаходу в носії або з контрольною сполукою (напр., метотрексатом) з 12 годинним інтервалом, щодня. Щурів зважили на 0, 3, 6, 9-17 дні й провели виміри товщини щиколотки на 9-17 день. Виміряли кінцеву масу тіла, а потім умертвили тварин на 17 день. Після евтаназії злили кров і видалили задні лапи й коліна. Потім кров переробили для фармакокінетичних експериментів, а також для аналізу ELISA колагенового антитіла анти-типу II. Задні лапи зважили, а потім законсервували з колінями в 10 % формаліні. Потім лапи й коліна обробили для мікрокопії. Печінку, селезінку й тимус також зважили. Сідничні нерви підготували для гістопатології.

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

Запалення колін і щиколоток

0 - Нормальні

1 - Мінімальна інфільтрація запальних клітин у синовіальну/навколосуглобну тканину

2 - Слабка інфільтрація

40 3 - Помірна інфільтрація з помірним набряком

4 - Помітна інфільтрація з вираженим набряком

5 - Сильна інфільтрація із сильним набряком

Панус щиколоток

0 - Нормальні

45 1 - Мінімальна інфільтрація пануса в хрящ і субхондральну кістку

2 - Слабка Інфільтрація (<1/4 великої гомілкової кістки або заплесна в крайових зонах)

3 - Помірна інфільтрація (від 1/4 до 1/3 великої гомілкової кістки або невелика частина заплесна ушкоджені в крайових зонах)

4 - Помітна інфільтрація (1/2-3/4 великої гомілкової кістки або заплесна ушкоджені в

50 крайових зонах)

5 - Сильна інфільтрація (>3/4 великої гомілкової кістки або заплесна ушкоджені в крайових зонах, сильна деформація загальної конфігурації)

Панус колін

0 - Нормальні

55 1 - Мінімальна інфільтрація пануса в хрящ і субхондральну кістку

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

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

- 4 - Помітна інфільтрація (поширюється на поверхні площею від 1/2 до 3/4 великої гомілкової кістки або стегнової кістки)
- 5 - Сильна інфільтрація (покриває > 3/4 поверхні)
Ушкодження хрящів (щиколотка, виділення на невеликих заплеснах)
- 5 0 - Нормальні
1 - Мінімальне - від мінімального до слабого зниження фарбування толуюдинового синього без явної втрати хондроцитів або деструкції колагену
2 - Слабке - слабе зниження фарбування толуюдинового синього з осередковою слабкою (поверхневою) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену
- 10 3 - Помірне - помірно зниження фарбування толуюдинового синього із багатоосередковою помірною (глибокої або середньої зони) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену, більше дрібні заплесна ушкоджені на 1/2-3/4 глибини
4 - Помітне - помітне зниження фарбування толуюдинового синього із багатоосередковою помітною (глибокої й дуже глибокої зони) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену, 1 або більше невеликих заплесна мають втрату хряща по всій товщині.
- 15 5 - Сильне - сильне дифузійне зниження фарбування толуюдинового синього із багатоосередковою сильною (від дуже глибокої до повної) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену
Ушкодження хрящів (коліно, виділення на стегнових виростах)
- 20 0 - Нормальні
1 - Мінімальне - від мінімального до слабого зниження фарбування толуюдинового синього без явної втрати хондроцитів або деструкції колагену
2 - Слабке - слабе зниження фарбування толуюдинового синього з осередкової слабкої (поверхневої) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену
- 25 3 - Помірне - помірно зниження фарбування толуюдинового синього із багатоосередкової або помірно дифузійної (від глибокої до середньої зони) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену
4 - Помітне - помітне зниження фарбування толуюдинового синього із багатоосередковою або помітною дифузійною (від глибокої до дуже глибокої зони) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену; або одна стегнова поверхня з повною або майже повною втратою
- 30 5 - Сильне - сильне дифузійне зниження фарбування толуюдинового синього із багатоосередковою сильною (від дуже глибокої до повної) втратою хондроцитів і/або деструкцією колагену на обох стегнових кістки і/або великих гомілкових кістках
Резорбція кістки (щиколотка)
- 35 0 - Нормальна
1 - Мінімальна - невеликі ділянки резорбції, не відразу помітні при слабкому збільшенні, рідкі остеокласти
2 - Слабка - більш численні області резорбції, не відразу помітні при слабкому збільшенні, більше часті остеокласти, резорбовано <1/4 великої гомілкової кістки або заплесна в крайових зонах.
- 40 3 - Помірна - помітна резорбція медулярного трабекулярного й кортикального шару кістки без ушкодження кортекса по всій товщині, втрата деяких медулярних трабекул, окремі ушкодження при слабкому збільшенні, більше численні остеокласти, ушкоджено від 1/4 до 1/3 великої гомілкової кістки або заплесна в крайових зонах.
- 45 4 - Помітна - дефекти кортикального шару кістки по всій товщині, найчастіше з перекручуванням профілю кортикальної поверхні, що залишилася, помітна втрата медулярної кістки, численні остеокласти, ушкоджено від 1/2 до 3-4 великої гомілкової кістки або заплесна в крайових зонах
5 - Сильна - дефекти кортикального шару кістки по всій товщині, найчастіше з перекручуванням профілю кортикальної поверхні, що залишилася, помітна втрата медулярної кістки, численні остеокласти, ушкоджено >3/4 великої гомілкової кістки або заплесна в крайових зонах, сильне перекручування загальної конфігурації
- 50 Резорбція кістки (коліно)
0 - Нормальна
- 55 1 - Мінімальна - невеликі ділянки резорбції, не відразу помітні при слабкому збільшенні, рідкі остеокласти
2 - Слабка - більш численні області резорбції, певна втрата субхондральної кістки, що зачіпає 1/4 поверхні великої гомілкової кістки або стегна (медіальної або поперечної)
3 - Помірна - помітна резорбція субхондральної кістки, що зачіпає >1/4, але <1/2 поверхні великої гомілкової кістки або стегна (медіальної або поперечної)
- 60

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

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

5 Статистичний аналіз ваги тіла/лапи, параметри лап AUC і гістопатологічні параметри були оцінені з використанням t-тесту Ст'юдента й інших відповідних тестів (ANOVA з повторною перевіркою) при заданому значенні вірогідності 5 %. Відсоток інгібування ваги лап і AUC розраховували по наступній формулі:

% інгібування - $A - B/A \times 100$,

10 A - Середнє контрольного захворювання - Середнє нормальне

B - Середнє при лікуванні - Середнє нормальне.

Результати, представлені на фігурі 3, демонструють вплив сполуки № 53 у дозуваннях 10, 30, і 60 мг/кг із інтервалом 12 годин на середній діаметр щиколотки із часом у моделі колаген-індукованого артриту, що розвивається, типу II на щурах, у досліджуваних умовах. У порівнянні з контрольним зразком з носієм, або з контрольним зразком з метотрексатом, сполуки цього винаходу демонструють значне зниження росту діаметра щиколотки через артрит із часом.

Результати, представлені на фігурі 4, демонструють вплив сполук № 7 і № 53 на гістопатологію щиколотки в категоріях запалення, Пануса, ушкодження хряща й кісткової резорбції, як описано раніше, у досліджуваних умовах. Результати демонструють значне зниження в одній або більше категорій у результаті дії сполук цього винаходу (тобто сполука № 53) у досліджуваних умовах. На фігурі 4 додатково показано, що в концентрації 60 мг/кг існує статистично значуще скорочення у всіх категоріях гістопатології щиколотки для однієї із сполук цього винаходу (тобто сполука № 53), у досліджуваних умовах. Це дозволяє припустити, що одна або більше сполук цього винаходу можуть бути придатними для лікування й зменшення симптомів захворювання артритом.

Результати, представлені на фігурі 5, демонструють вплив сполук № 7 і № 53 на гістопатологію коліна в досліджуваних умовах. Результати показують доза-залежне зниження гістопатології коліна. Це дозволяє припустити, що одна або більше сполук цього винаходу можуть бути придатними для лікування й зменшення симптомів захворювання артритом.

Результати, представлені на фігурі 6, демонструють вплив сполук № 7 і № 53 на рівень сироваткового колагену анти-типу II у досліджуваних умовах. Результати додатково показують значне зниження рівня сироваткового колагену анти-типу II при рівнях дозування 10, 20 і 60 мг/кг, для сполуки № 53, що дозволяє припустити, що одна або більше сполук цього винаходу не тільки можуть бути придатними для лікування й зменшення симптомів захворювання артритом, але й можуть бути корисними для інгібування самої аутоімунної реакції.

Результати, представлені на фігурі 7, демонструють вплив сполуки № 7 у дозуваннях 10, 30 і 60 мг/кг із інтервалом 12 годин на середній діаметр щиколотки із часом у досліджуваних умовах. У порівнянні з контрольним зразком з носієм, або з контрольним зразком з метотрексатом, сполуки цього винаходу демонструють зниження росту діаметра щиколотки через артрит у досліджуваних умовах. При випробуванні на такій же моделі щонайменше п'ять інших сполук цього винаходу демонструють порівняну або навіть більш високу ефективність.

Приклад 51: Аналіз хронічного колаген-індукованого артриту типу II у щурів

Для дослідження ефективності сполук цього винаходу залежно від дози при інгібуванні запалень, руйнування хрящів і резорбції кістки 10-денного хронічного колаген-індукованого артриту типу II у щурів, сполуки орально вводили один раз або двічі в день протягом 6 днів.

Щурів Lewis жіночої статі анестезували й ввели колагенову ін'єкцію, приготовлену й введену так, як описано раніше, в 0 день. На 6 день тварин анестезували й ввели другу ін'єкцію колагену. Вимір товщини нормального (до захворювання) правого і лівого гомілковостопних суглобів виконали на 9 день. На 10-11 день звичайно з'являвся артрит, і щурів випадковим чином розділили на групи лікування. Рандомізацію виконали після очевидного набрякання гомілковостопного суглоба й появи достатніх доказів двостороннього захворювання.

Після відбору тварин для підготовки до дослідження, почали лікування оральним шляхом. Тваринам давали носій, контроль (Енбрел) або сполуки цього винаходу, двічі в день або один раз у день (BID або QD, відповідно). Дози вводили на 1-6 день в обсязі 2,5 мол/кг (BID) або 5 мол/кг (QD) для оральних розчинів. Щурів зважили на 1-7 день після утворення артриту, і проводили виміру товщини щиколоток щодня. Кінцеву вагу тіла виміряли на 7 день, і потім тварин вмертвили.

Результати, представлені на фігурі 8, демонструють істотне зниження росту діаметра щиколотки із часом для сполуки № 53 при однократному щоденному прийомі в досліджуваних умовах. Результати, представлені на фігурі 9, додатково демонструють істотне зниження росту

діаметра щиколотки із часом для сполуки № 53 при дворазовому щоденному прийомі в досліджуваних умовах. Це дозволяє припустити, що даний винахід може бути корисним для лікування аутоімунних захворювань, таких як артрит. При випробуванні в такій же моделі, щонайменше п'ять інших сполук цього винаходу демонструють порівняну або навіть більш високу ефективність у порівнянні із сполукою № 53.

Приклад 52: Аналіз ад'ювант-індукованого артриту

Інtrateкальна катетеризація щурів

Щурам Lewis (200-250 г), анестезованим ізофлураном, імплантували інtrateкальний (IT) катетер. Через 6 днів періоду реабілітації, всіх тварин, за винятком тих, у кого виявлені сенсорні або рухові аномалії (менш 5 % від загальної кількості), використовували для експериментів. Для інtrateкального введення використовували ін'єкцію 10 мкл ліків або сольового розчину з наступним введенням 10 мкл ізотонічного сольового розчину через катетер.

Ад'ювантний артрит і лікування ліками

Щурів Lewis імунізували в основі хвоста 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда (CFA) на 0 день, через кілька днів після імплантації катетера (n=6/група). Лікування ліками (напр., одним або більше сполук цього винаходу або носієм) звичайно починали на 8 день і продовжували щодня до 20 дня. Клінічні ознаки артриту звичайно з'являлися на 10 день, і набрякання лап визначали через день шляхом плетизмометрії витиснення води.

Результати, представлені на фігурі 10, по середній зміні об'єму лап при зазначених режимах дозування, демонструють, що при досліджуваних умовах сполуки № 53 дає доза-залежне зниження росту середнього об'єму лап, що було обмірювано в цій системі ад'ювант-індукованої моделі артриту. Результати дозволяють припустити, що одна або більше сполук цього винаходу можуть бути корисними для лікування одного або більше захворювань або станів, описаних у цьому документі.

Результати, представлені на фігурі 11, показують, що сполука № 53 не демонструє токсичності або інших побічних реакцій у досліджуваних умовах, що було обмірювано по відсутності втрати ваги.

Приклад 53: Фармакокінетичний аналіз на гризунах

Для вивчення фармакокінетики сполук цього винаходу партію мишей віком 4-10 тижнів згрупували у відповідності з наступною таблицею.

Таблиця

№ групи	Мишей в групі	Введення сполуки з 1 по 7 день		
		(мг/кг)	Спосіб	Режим
1	3	1	Po	Двічі в день протягом 7 днів
2	3	3		
3	3	10		
4	3	30		
5	3	60		

Сполуку цього винаходу розчинили у відповідному носії (напр., 5 % 1-метил-2-піролідинону, 85 % поліетиленгліколю 400, 10 % Солютора) і вводили орально з інтервалом 12 годин щодня. Всіх тварин вмертвили в CO₂ через 2 години після останнього введення сполуки. Одразу зібрали кров і витримали на льоді для відділення плазми. Плазму відокремили центрифугуванням при швидкості 5000 об./хв. протягом 10 хвилин. Зібрану плазму заморозили для фармакокінетичного визначення.

Результати повинні показати фармакокінетичні параметри, такі як абсорбція, розподіл, метаболізм, екскреція й токсичність сполук цього винаходу.

Приклад 54: Аналіз Basotest

Аналіз Basotest виконується з використанням набору реагентів Orpigen Pharma Basotest. Гепаринізовану цільну кров попередньо інкубують з досліджуваною сполукою або розчинником при 37 °C протягом 20 хвилин. Потім кров інкубують зі стимуляційним буфером з аналітичного набору (для реакції первинних клітин), а потім з алергеном (екстракт пилового кліща або трав'яний екстракт) протягом 20 хвилин. Процес дегрануляції припиняють шляхом інкубування зразків крові на льоді. Потім клітини позначають анти-IgE-PE для виявлення базофільних гранулоцитів і aNTH-gr53-FITC для виявлення gr53 (глікопротеїн, експресований на активованих базофілах). Після фарбування червоні кров'яні клітини лізують додаванням лізуючого розчину. Клітини промивають і аналізують проточною цитометрією. Випробування

сполук 7 і 53 у цьому аналізі показали, що вони інгібують алерген-індуковану активацію базофільних гранулоцитів у субмікромолярному діапазоні.

Приклад 55: Комплексне застосування інгібіторів PI3Kδ і агентів, інгібуючих вироблення або активність IgE

Сполуки цього винаходу можуть давати синергічну або адитивну ефективність при введенні в комбінації з агентами, інгібуючими вироблення або активність IgE. Агенти, інгібуючі вироблення IgE, включають, наприклад, один або більше з TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойні кислоти, рапаміцину, аналогів рапаміцину (тобто рапалогів), інгібіторів TORC1, інгібіторів TORC2, і будь-яких інших сполук, інгібуючих mTORC1 і mTORC2. Агенти, інгібуючі активність IgE, включають, наприклад, анти-IgE антитіла, такі як омалізумаб і TNX-901.

Одна або більше з досліджуваних сполук, здатних інгібувати PI3Kδ, є ефективними для лікування аутоімунних і запальних захворювань (AIID), наприклад, ревматоїдного артриту. Якщо кожна із сполук викликає небажаний рівень вироблення IgE, то її можна вибрати для введення в комбінації з агентом, інгібуючим вироблення IgE або активність IgE. Крім того, введення інгібіторів PI3Kδ або PI3Kδ/γ цього винаходу в комбінації з інгібіторами mTOR також може демонструвати синергію за рахунок посиленого інгібування шляхи PI3K. Можуть використовуватися різні моделі in vivo і in vitro для визначення впливу такого комплексного лікування на AND, включаючи, не обмежуючись, (а) аналіз вироблення антитіл В-клітин in vitro, (б) аналіз TNP in vivo, і (в) модель колаген-індукованого артриту в гризунів.

(а) Аналіз В-Клітин

Мишей вмертвили, видалили селезінку, і диспергували крізь нейлонове сито для одержання одноклітинної суспензії. Спленоцити промили (з наступним видаленням еритроцитів за допомогою осмотичного шоку) і інкубували з анти-CD43 і анти-Mac-1 антитіло-кон'югованими мікрогранулами (Miltenyi Biotec). Клітини, пов'язані із гранулами, відокремили від незв'язаних клітин за допомогою магнітного сортувальника клітин. Намагнічена колонка утримує небажані клітини, а інші В-клітини збираються у фільтраті. Очищені В-клітини стимулювали ліпополісахаридом або анти-CD40 антитілом і інтерлейкіном 4. Стимульовані В-клітини обробили тільки носієм або носієм з інгібіторами PI3Kδ цього винаходу, такими як сполука 53 у присутності інгібіторів mTOR, таких як рапаміцин, рапалогі або інгібітори mTORC1/C2 або без них. Результати повинні демонструвати, що в присутності тільки інгібіторів mTOR (напр., рапаміцина) існує лише невелика або несуттєва дія на реакцію IgG і IgE. Однак у присутності інгібіторів PI3Kδ і mTOR, В-клітини повинні демонструвати знижену реакцію IgG у порівнянні з В-Клітинами, обробленими тільки носієм; і В-клітини повинні демонструвати знижену реакцію IgE у порівнянні з В-клітинами, обробленими тільки інгібіторами PI3Kδ.

(b) Аналіз TNP

Мишей імунізували TNP-фіколом або TNP-KHL і обробили: носієм, інгібітором PI3Kδ, наприклад, сполукою 53 цього винаходу, інгібітором mTOR, наприклад, рапаміцином або інгібітором PI3Kδ у комбінації з інгібітором mTOR, таким як рапаміцин. Антиген-специфічний сироватковий IgE виміряли за допомогою ELISA з використанням планшетів, покритих TNP-BSA і ізотип-специфічних мічених антитіл. Передбачається, що миші, оброблені тільки інгібітором mTOR демонструють невеликий або незначний вплив на антиген-специфічну реакцію IgG3 і статистично незначуще збільшення реакції IgE у порівнянні з контрольним зразком. Також передбачається, що миші, оброблені інгібітором PI3Kδ і інгібітором mTOR, демонструють зниження антиген-специфічної реакції IgG3 у порівнянні з мишами, обробленими тільки носієм. Крім того, миші, оброблені інгібітором PI3Kδ і інгібітором mTOR, демонструють зниження реакції IgE у порівнянні з мишами, обробленими тільки інгібітором PI3Kδ.

(c) Модель колаген-індукованого артриту в щурів

Щурів Lewis жіночої статі анестезували й ввели колагенову ін'єкцію, приготовлену й введену так, як описано раніше, в 0 день. На 6 день тварин анестезували й увели другу ін'єкцію колагену. Вимір товщини нормального (до захворювання) правого і лівого гомілковостопних суглобів виконали на 9 день. На 10-11 день звичайно з'являвся артрит, і щурів випадковим чином розділили на групи лікування. Рандомізацію виконали після очевидного набрякання гомілковостопного суглоба й появи достатніх доказів двостороннього захворювання.

Після відбору тварин для підготовки до дослідження, почали лікування. Тваринам вводили носій, інгібітор PI3Kδ або інгібітор PI3Kδ у комбінації з рапаміцином. Дози вводили в 1-6 дні. Щурів зважили на 1-7 день після утворення артриту, і проводили виміри товщини щиколоток щодня. Кінцева вага тіла виміряли на 7 день і потім тварин вмертвили.

Очікується, що комплексне лікування з використанням інгібітору PI3Kδ і рапаміцину забезпечує більш високу ефективність, ніж лікування тільки інгібітором PI3Kδ.

Приклад 54: аналіз запалення легенів

Сполуки цього винаходу проаналізували з використанням одного або двох аналізів LPS-індукованого запалення легенів і аналізу овалбумін-індукованого запалення легенів.

Для виконання аналізу LPS-індукованого запалення легенів, сполуки вводили орально. Групі вводили тільки носій, а в іншій групі використовували дексаметазон (5 мг/кг) як позитивний контроль. Запалення легенів визначили через 6 годин після інтраназального закапування LPS (10 мкг). Оцінювали наступні параметри: загальну кількість лейкоцитів і кількість нейтрофілів у бронхоальвеолярному лаважі (BAL).

В аналізі овалбумін-індукованого запалення легенів, сполуки вводили орально. Групі вводили тільки носій, а в іншій групі використовували дексаметазон (5 мг/кг) як позитивний контроль. Запалення легенів визначили через 4 дні після 4 послідовних щоденних інтраназальних закапувань овалбуміну. Сполуки вводили через шлунковий зонд за 30 хвилин до кожної проби (4 проби) у зазначених дозах. Оцінювали наступні параметри: загальна кількість лейкоцитів і кількість еозинофілів у бронхоальвеолярному лаважі (BAL).

Приклади результатів представлені на фігурі 15 (LPS-індукований аналіз) і на фігурі 16 (OVA-індукований аналіз).

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

Перелік послідовностей

<110> ІНТЕЛЛІКІНЕ, ІНК.
 <120> ДЕЯКІ ХІМІЧНІ ОБ'ЄКТИ, КОМПОЗИЦІЇ Й СПОСОБИ
 <130> 35280-714.603
 <140> PCT/US2010/002020
 <141> 2010-07-15
 <150> 12/503,776
 <151> 2009-01-15
 <150> PCT/US09/00038
 <151> 2009-01-05
 <150> PCT/US09/00042
 <151> 2009-01-05
 <150> 61/201,146
 <151> 2008-12-05
 <150> 61/194,294
 <151> 2008-09-26
 <150> 61/009,971
 <151> 2008-01-04
 <160> 2
 <170> Патент у версії 3.5
 <210> 1
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> опис штучної послідовності: синтетичний пептид
 <400> 1

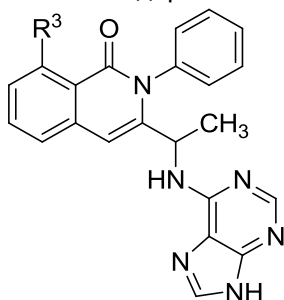
Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys
 1 5 10

<210> 2
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид
 <400> 2

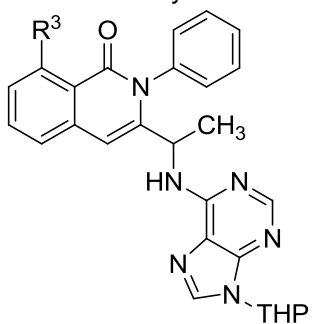
Glu Ile Tyr Gly Glu Phe Lys Lys Lys
1 5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

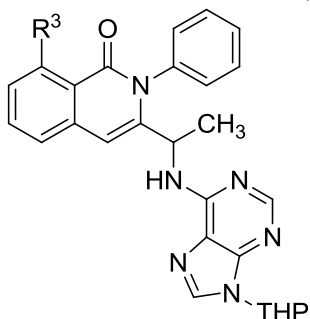
- 5 1. Спосіб одержання сполуки Формули



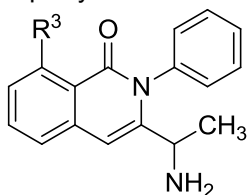
або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^3 є гало; який полягає у знятті захисту сполуки Формули



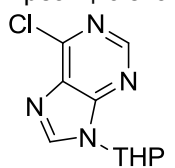
- 10 причому зняття захисту відбувається у присутності кислоти.
2. Спосіб за п. 1, в якому кислотою є HCl.
3. Спосіб за п. 1 або п. 2, в якому сполуку Формули



отримують способом, який полягає в введенні сполуки Формули

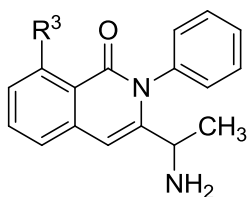


- 15 в реакцію зі сполукою Формули

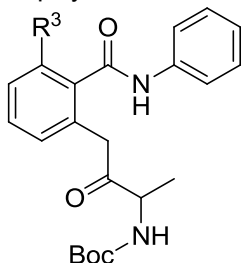


4. Спосіб за п. 3, в якому реакція відбувається у присутності N,N-діізопропілетиламіну та н-бутанолу.

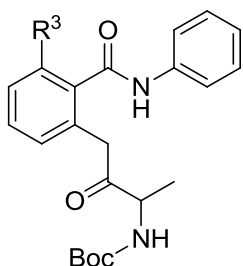
- 20 5. Спосіб за п. 3 або п. 4, в якому сполуку Формули



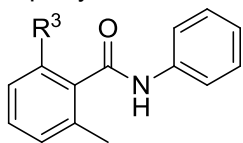
отримують способом, який полягає у замиканні внутрішньомолекулярного кільця сполуки Формули



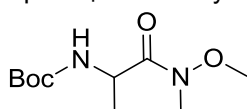
- 5 6. Спосіб за п. 5, в якому замикання внутрішньомолекулярного кільця відбувається у присутності хлористоводневої кислоти та метанолу.
7. Спосіб за п. 5 або п. 6, в якому сполуку Формули



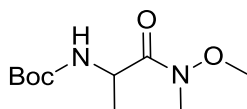
отримують способом, який полягає в уведенні сполуки Формули



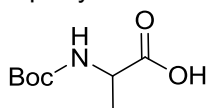
- 10 в реакцію зі сполукою Формули



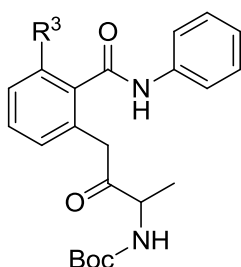
8. Спосіб за п. 7, в якому реакція відбувається у присутності гексаметилфосфораміду та н-бутиллітію.
15 9. Спосіб за п. 7 або п. 8, в якому сполуку Формули



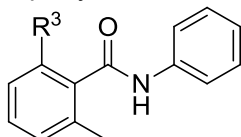
отримують способом, який полягає в уведенні сполуки Формули



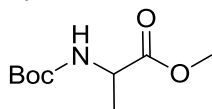
- в реакцію з N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлоридом.
20 10. Спосіб за п. 9, в якому реакція відбувається у присутності триетиламіну, гідроксибензотриазолу та 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду.
11. Спосіб за п. 5 або п. 6, в якому сполуку Формули



отримують способом, який полягає в введенні сполуки Формули



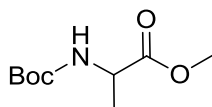
в реакцію зі сполукою Формули



5

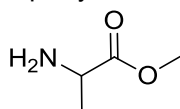
12. Спосіб за п. 11, в якому реакція відбувається у присутності гексаметилфосфораміду та н-бутиллітію.

13. Спосіб за п. 11 або п. 12, в якому сполуку Формули



10

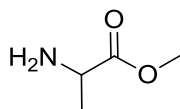
отримують способом, який полягає в введенні сполуки Формули



в реакцію з ди-трет-бутилдикарбонатом.

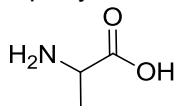
14. Спосіб за п. 13, в якому реакція відбувається у присутності NaHCO_3 .

15. Спосіб за п. 13 або п. 14, в якому сполуку Формули



15

отримують способом, який полягає в введенні сполуки Формули



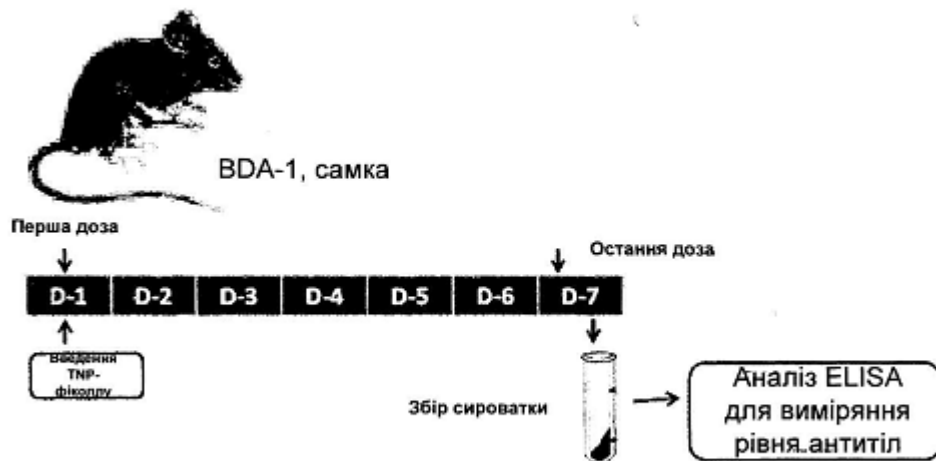
в реакцію з метанолом.

16. Спосіб за п. 15, в якому реакція відбувається у присутності тіонілхлориду.

20

17. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-16, де R^3 є Cl.

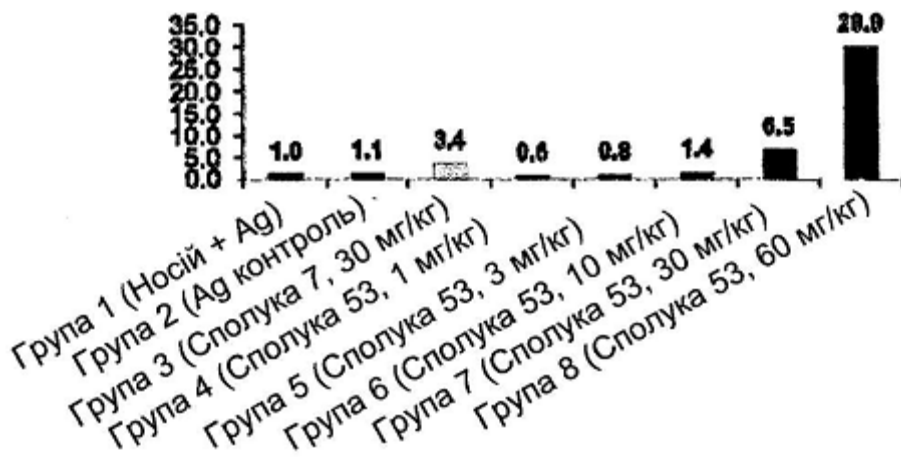
Опис аналізу TNP-фікол



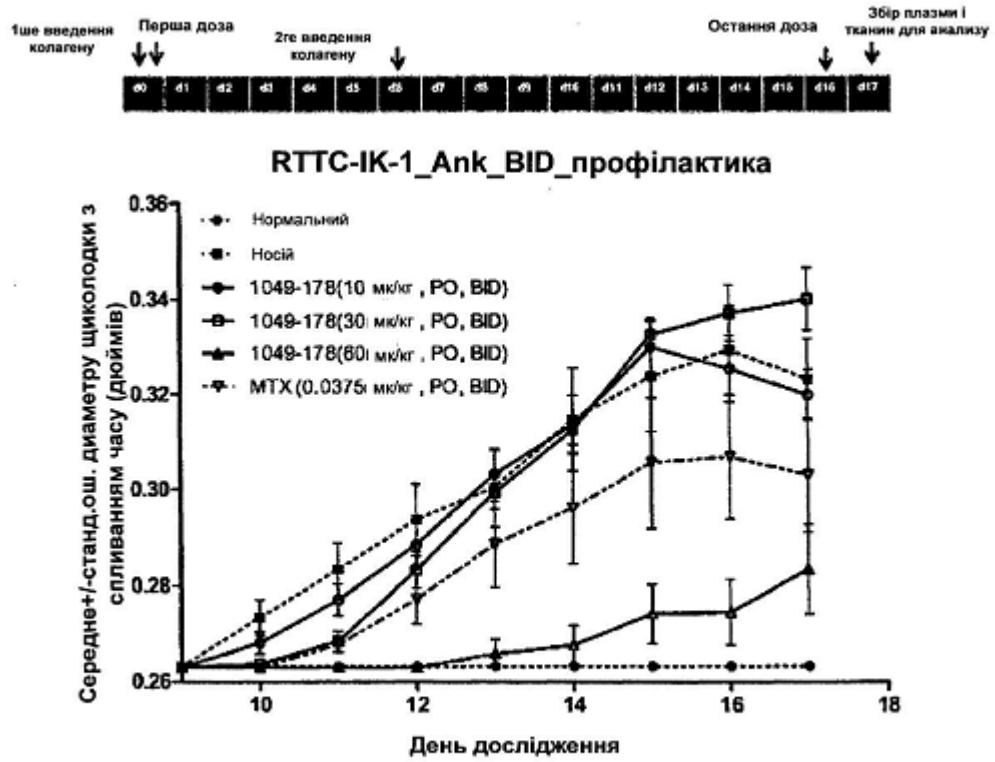
Фіг. 1

Кратність зниження реакції IgG3

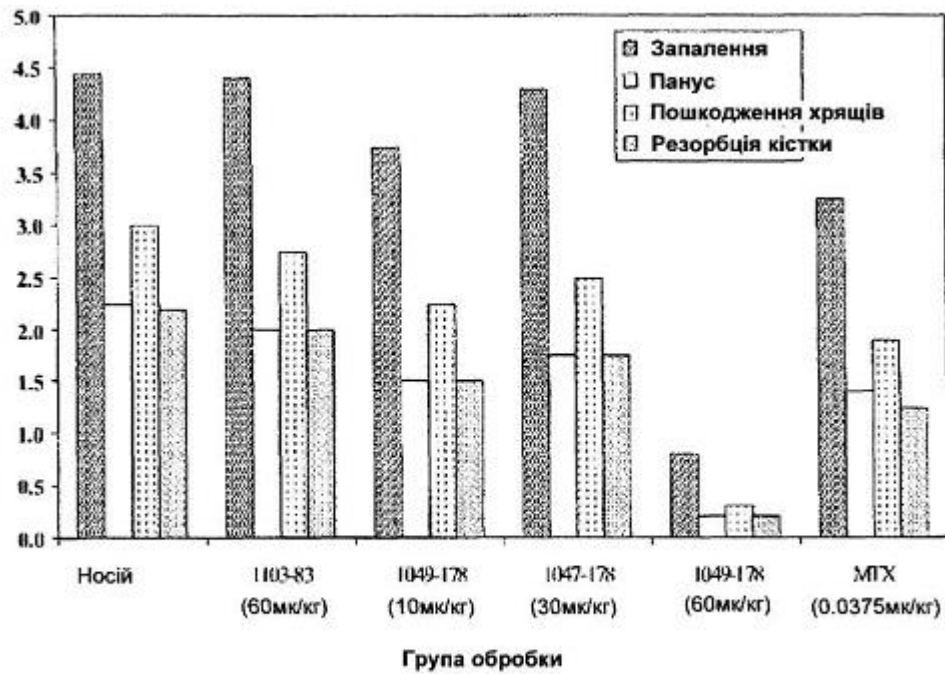
(У порівнянні з носієм + Ag контроль)



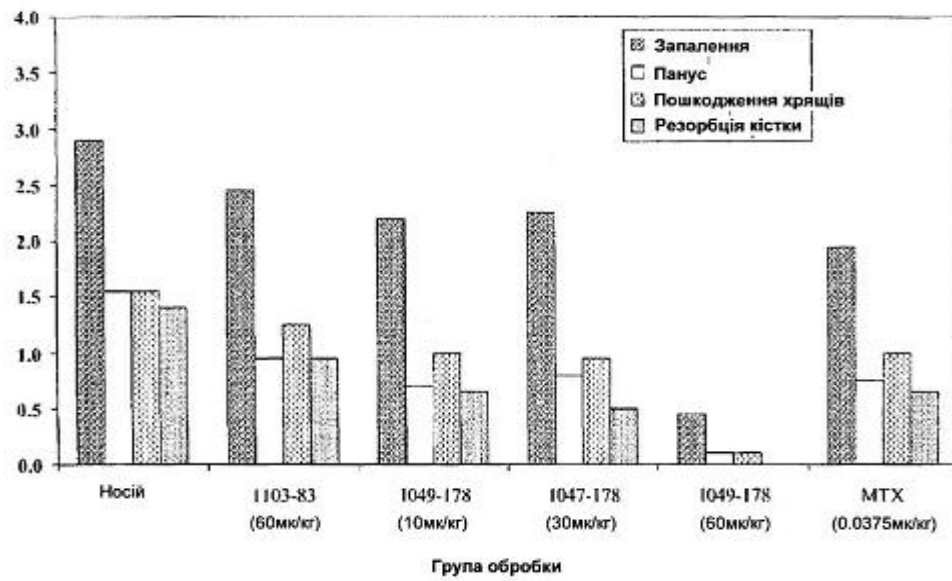
Фіг. 2



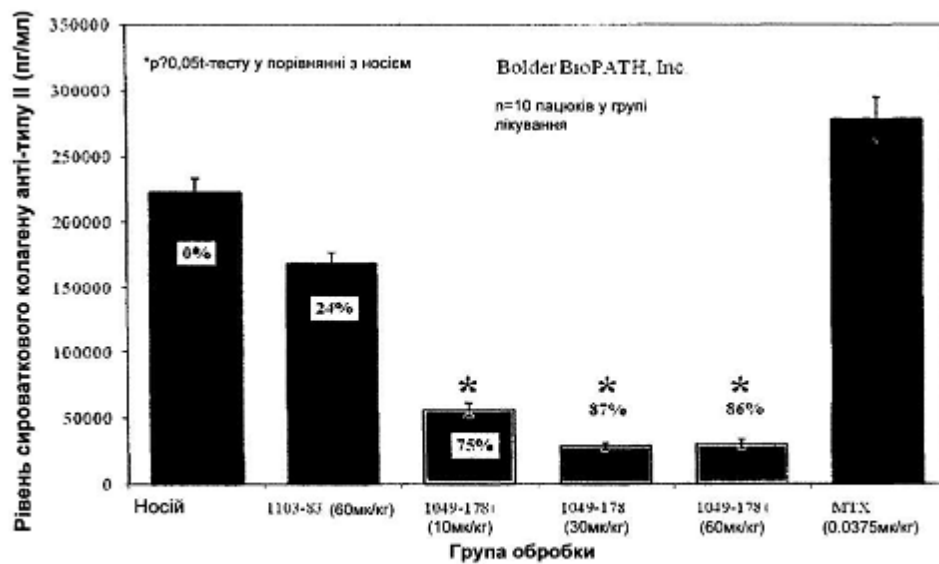
Фіг. 3



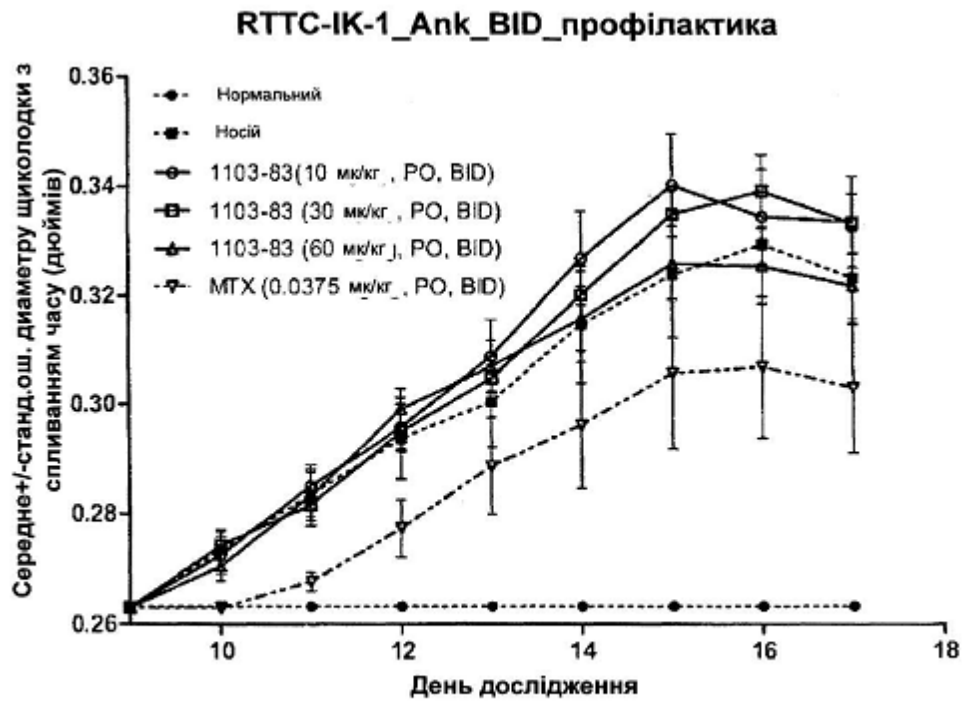
Фіг. 4



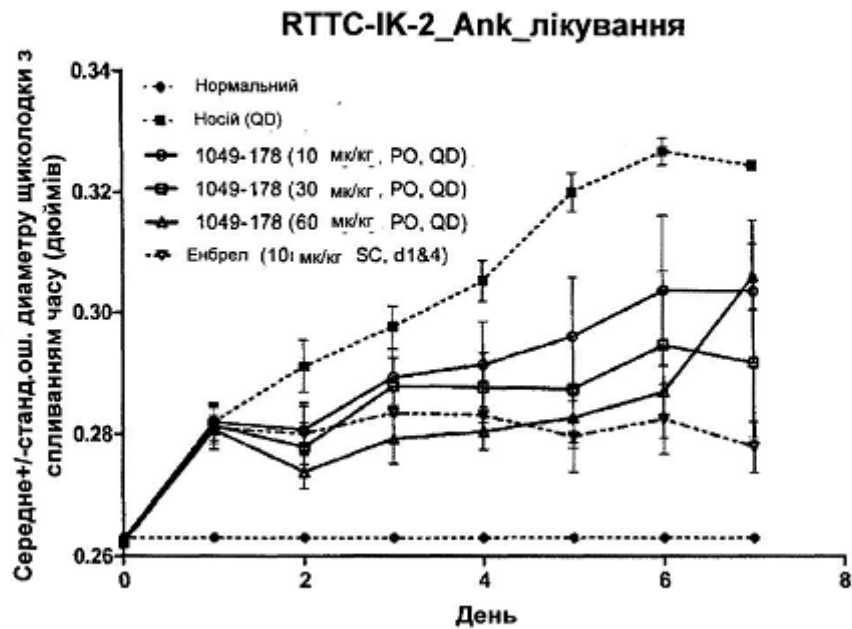
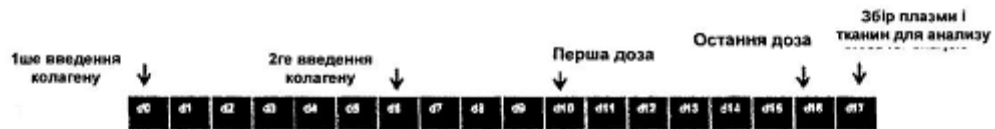
Фіг. 5



Фіг. 6

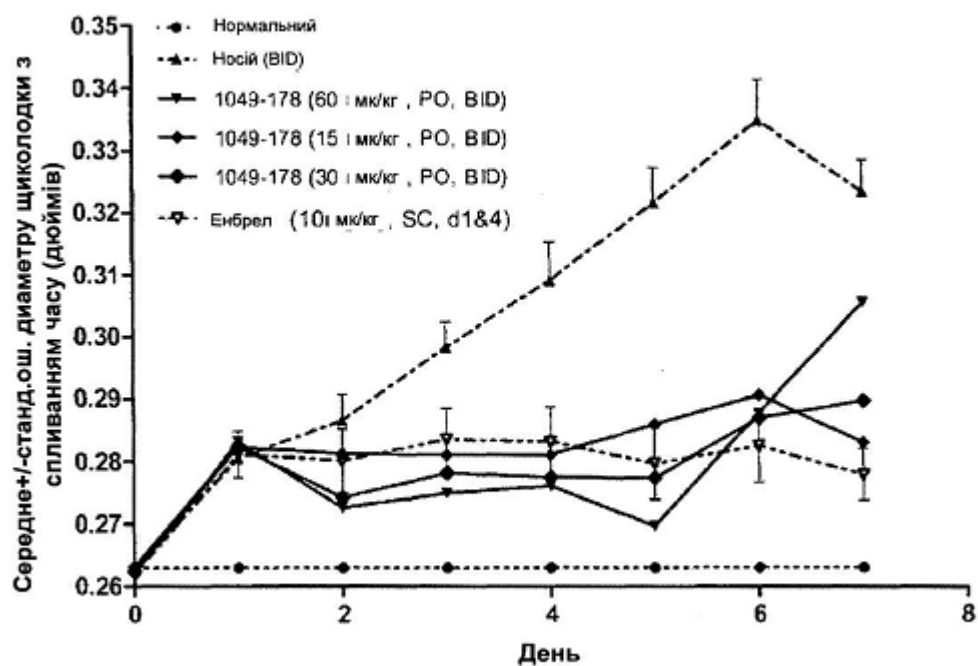


Фіг. 7



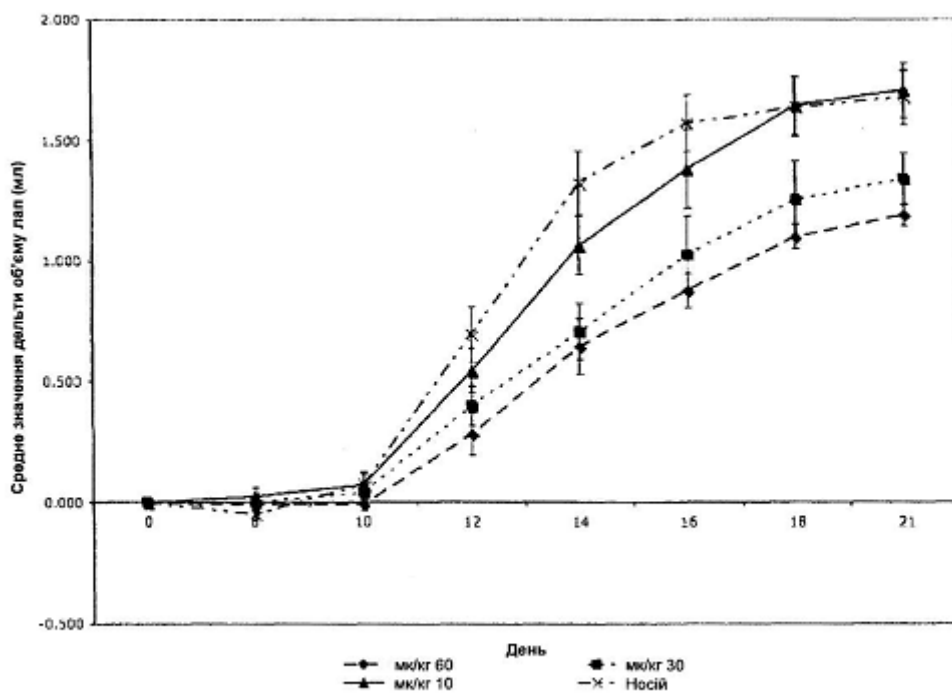
Фіг. 8

RTTC-1K-2_Ank_лікування

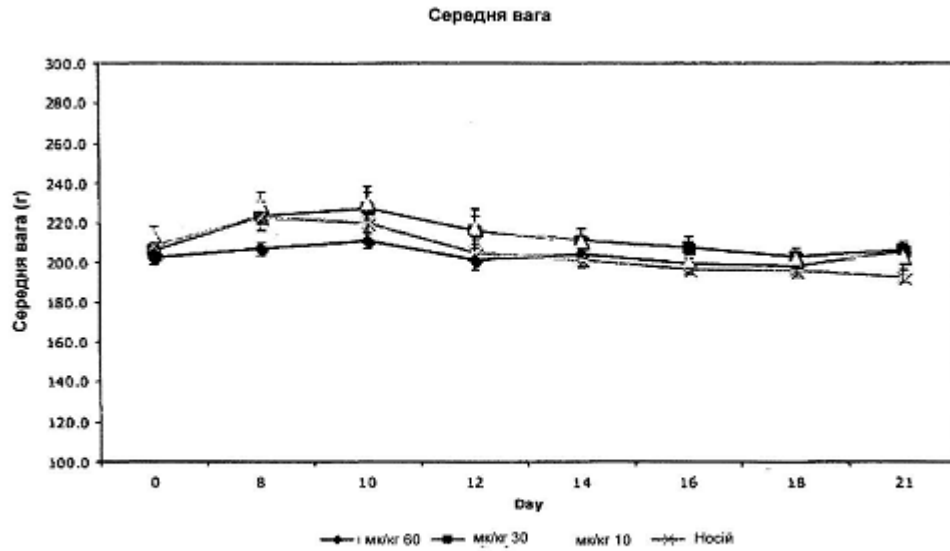


Фіг. 9

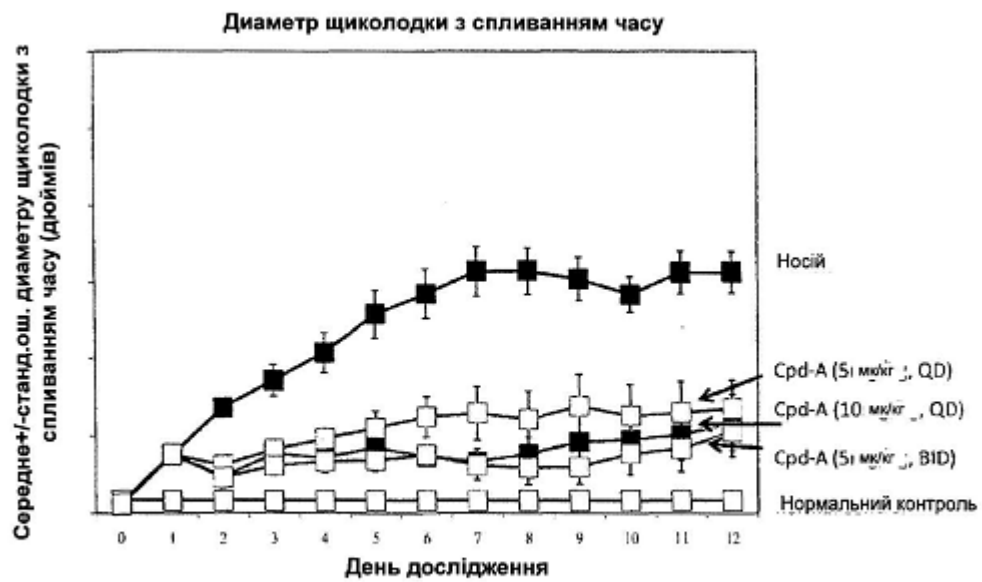
Среднее значения дельты объёма лап при обработке ингибитором PI3K γδ



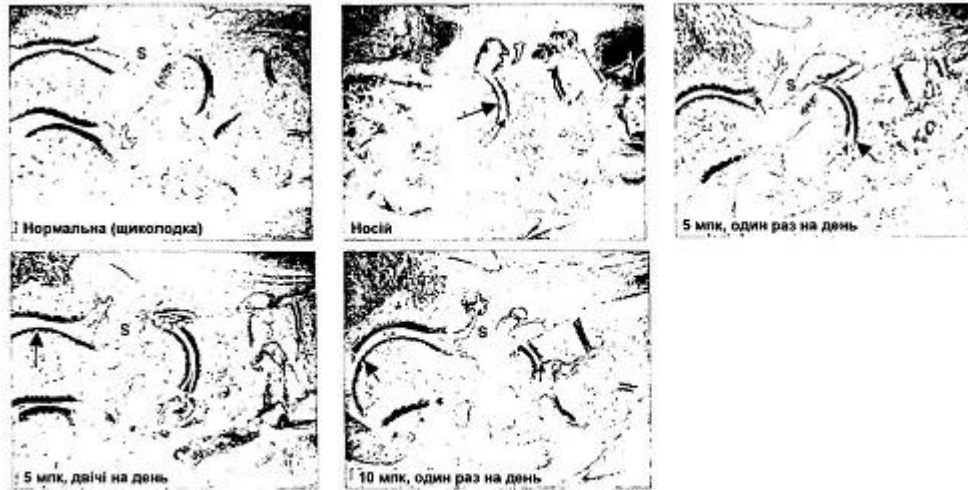
Фіг. 10



Фіг. 11



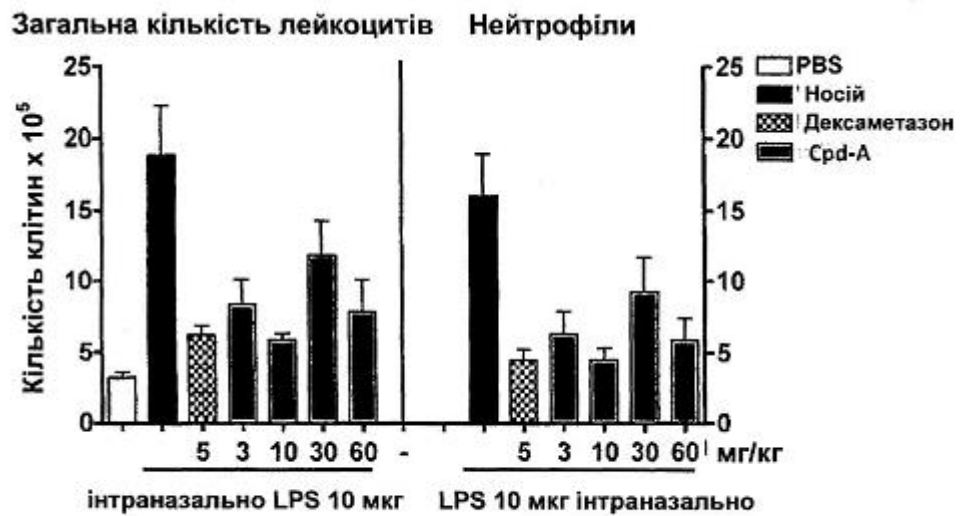
Фіг. 12



Фіг. 13



Фіг. 14



Фіг. 15

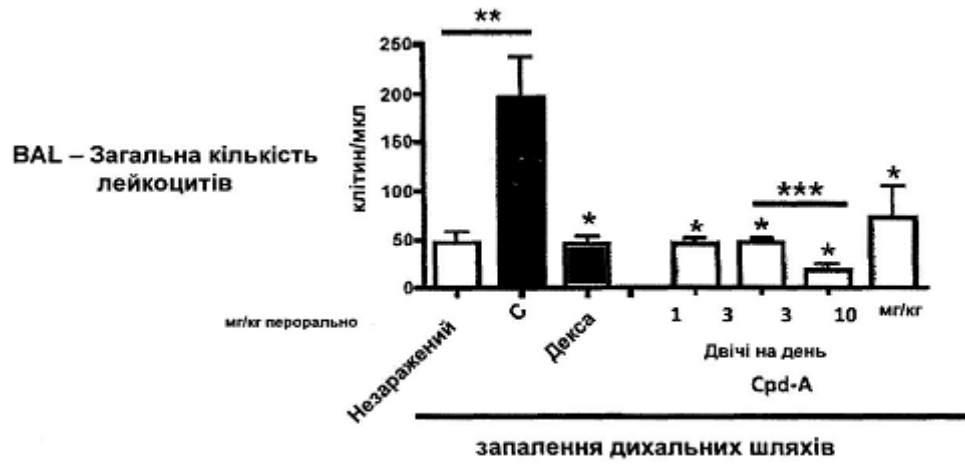


Fig. 16

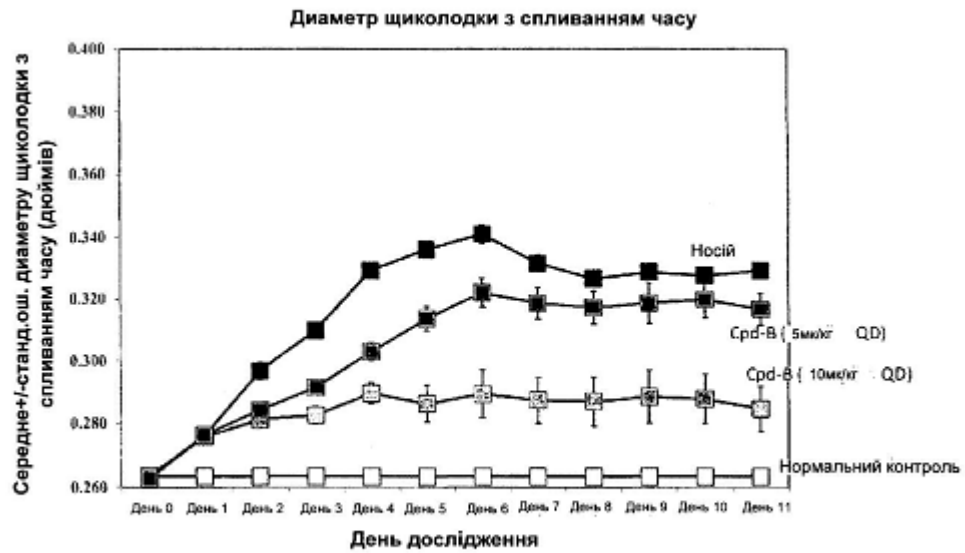


Fig. 17

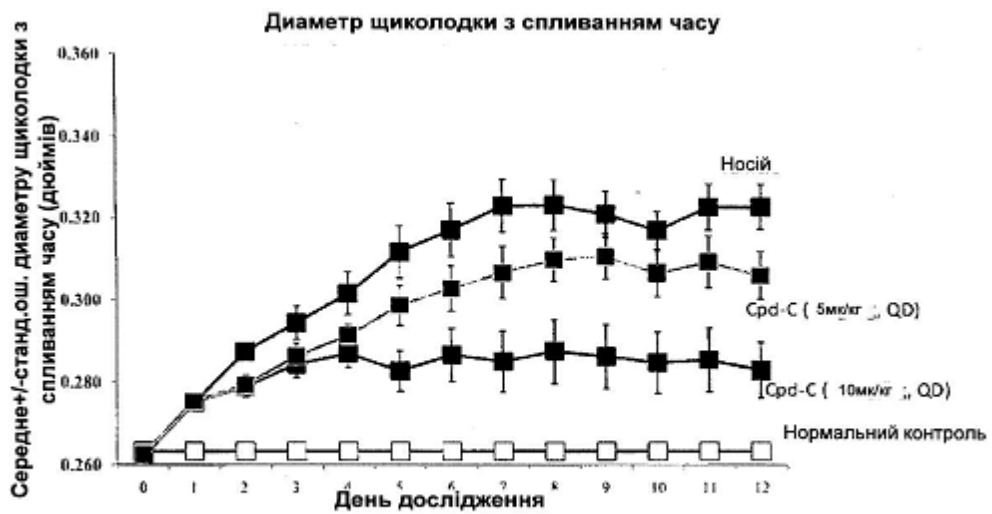


Fig. 18

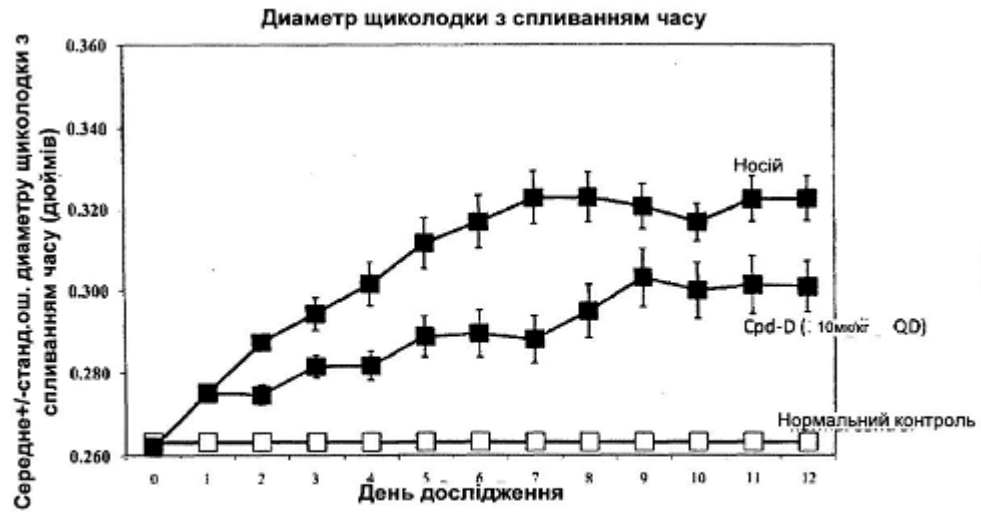


Fig. 19

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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