



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121104** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

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

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 04794	(72) Винахідник(и):	Кастро Альфредо С. (US), Іванс Кетрин А. (US), Джанардананаїр Сомараджанаїр (US), Лескарбо Андре (US), Лю Тао (US), Тремблі Мартин Р. (US)
(22) Дата подання заявки:	03.10.2014	(73) Власник(и):	ІНФІНІТІ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 780 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2020	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	61/887,259, 61/888,958, 61/938,026	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2013/029982 A1, 31.01. 2013 WO 2013/012918 A1, 24.01.2013 US 2013/053362 A1, 28.02.2013 WO 2012/037204 A1, 22.03.2012 WO 2013/154878 A1, 17.10.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	04.10.2013, 09.10.2013, 10.02.2014		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2016, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2020, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/059026, 03.10.2014		

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Тут описані сполуки і фармацевтичні композиції, що модулюють активність кінази, включаючи активність кінази РІЗ, і сполуки, фармацевтичні композиції і способи лікування захворювань і станів, зв'язаних з активністю кінази, включаючи активність кінази РІЗ.

UA 121104 C2

По даній заявці заявляється пріоритет тимчасової заявки на патент США № 61/887,259, поданої 4 жовтня 2013 року, 61/888,958, поданої 9 жовтня 2013 року, і 61/938,026, поданої 10 лютого 2014 року, які повністю включені в даний опис шляхом посилання.

Рівень техніки

Активність клітин може регулюватися зовнішніми сигналами, які стимулюють або інгібують внутрішньоклітинні події. Процес, що передає стимулюючі або інгібуючі сигнали в клітину й усередині неї, викликаючи внутрішньоклітинну відповідь, згадується як трансдукція сигналів. За останні десятиліття каскади подій трансдукції сигналів були пояснені і, як було виявлено, вони відігравали центральну роль у великій кількості біологічних реакцій. Дефекти в різних компонентах провідних шляхів трансдукції сигналів, як було виявлено, складали велике число захворювань, включаючи численні форми раку, запальних захворювань, метаболічних порушень, судинних і нейронних захворювань (Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214-2234).

Кінази представляють клас важливих сигнальних молекул. Кінази можуть у цілому класифікуватися на протеїнкінази і ліпідкінази, і деякі кінази демонструють подвійні специфічності. Протеїнкінази являють собою ферменти, які фосфорилують інші білки і/або самі себе (тобто, аутофосфорилування). Протеїнкінази можуть у цілому класифікуватися на три головні групи на підставі використання ними субстратів: тирозинкінази, що переважно фосфорилують субстрати на залишках тирозину (наприклад, erb2, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, src, abl), серин/треонін кінази, що переважно фосфорилують субстрати на залишках серину і/або треоніну (наприклад, mTORC1, mTORC2, ATM, ATR, ДНК-PK, Akt), і кінази з подвійною специфічністю, які фосфорилують субстрати на залишках тирозину, серину і/або треоніну.

Ліпідкінази являють собою ферменти, які каталізують фосфоритування ліпідів. Ці ферменти, і утворювані в результаті фосфорилування ліпіди й отримані з ліпідів біологічно активні органічні молекули відіграють роль у багатьох різних фізіологічних процесах, включаючи проліферацію, міграцію, адгезію і диференціювання клітин. Деякі ліпідкінази є мембраноасоційованими, і вони каталізують фосфорилування ліпідів, що містяться в клітинних мембранах або зв'язаних з ними. Приклади таких ферментів включають фосфоінозитидкінази (наприклад, PI3-кінази, PI4-кінази), діацилгліцеринкінази і сфінгозинкінази.

Фосфоінозитид-3-кіназний (PI3Ks) сигнальний шлях є однією з найбільше високо мутованих систем при ракових захворюваннях людини. Трансдукція сигналів PI3K також є ключовим чинником у багатьох інших захворюваннях у людини. Трансдукція сигналів PI3K бере участь у багатьох хворобливих станах, включаючи алергійний контактний дерматит, ревматоїдний артрит, остеоартрит, запальні захворювання кишечника, хронічну обструктивну хворобу легень, псоріаз, множинний склероз, астму, порушення, пов'язані з ускладненнями діабету, і запальні ускладнення серцево-судинної системи, такі як гострий коронарний синдром.

PI3Ks є членами унікального і консервативного сімейства внутрішньоклітинних ліпідкіназ, які фосфорилують групу 3'-ОН на фосфатидилінозитолах або фосфоінозотидах. Сімейство PI3K включає 15 кіназ з різними субстратними специфічностями, характером експресії і способами регуляції. Клас I PI3Ks (p110 α , p110 β , p110 δ і p110 γ), як правило, активуються тирозинкіназами або зв'язаними з G-білком рецепторами, приводячи до PIP3, що торкається даунстрим-ефекторів, таких як ефектори шляху Akt/PDK1, mTOR, сімейство кіназ Tec і сімейство Rho ГТФ-аз. Класи II і III PI3Ks відіграють ключову роль у внутрішньоклітинному трафіку за допомогою синтезу PI(3)P і PI(3,4)P2. PI3Ks являють собою протеїнкінази, які контролюють ріст клітин (mTORC1) або контролюють цілісність генома (ATM, ATR, ДНК-PK і hSmg1).

Дельта (δ) ізоформа класу I PI3K бере участь, зокрема, у багатьох захворюваннях і біологічних процесах. PI3K- δ експресується насамперед у гематопоетичних клітинах, включаючи лейкоцити, такі як Т-клітини, дендритні клітини, нейтрофіли, тучні клітини, В-клітини і макрофаги. PI3K- δ інтегрально залучений у функції імунної системи ссавців, такі як Т-клітинна функція, В-клітинна активація, активація тучних клітин, функція дендритних клітин і активність нейтрофілів. Внаслідок їхньої інтегральної ролі у функції імунної системи, PI3K- δ також беруть участь у механізмах багатьох захворювань, пов'язаних з небажаною імунною відповіддю, таких як алергійні реакції, запальні захворювання, опосередкований запаленням ангіогенез, ревматоїдний артрит і аутоімунні захворювання, такі як вовчак, астма, емфізема й інші респіраторні захворювання. Інші PI3K класи I, що беруть участь у функціонуванні імунної системи, включають PI3K- γ , що відіграє роль у трансдукції сигналів лейкоцитів і бере участь у запаленні, ревматоїдному артриті й аутоімунних захворюваннях, таких як вовчак. Наприклад, PI3K- γ і PI3K- δ високо експресуються в лейкоцитах і були зв'язані з адаптивним і уродженням

імунітетом; таким чином, ці ізоформи PI3K можуть бути важливими медіаторами при запальних захворюваннях і гематологічних злоякісних процесах.

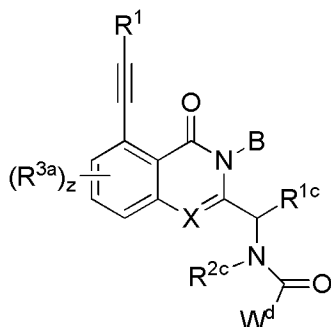
Гамма (γ) ізоформа класу I PI3K складається з каталітичної субодиниці p110 γ , яка зв'язана з регуляторною субодиницею p101. PI3K- γ регулюється зв'язаними з G-білком рецепторами (GPCRs) через зв'язок з β/γ субодиницями гетеротримерних G білків. PI3K- γ експресуються насамперед у гематопоетичних клітинах і кардіоміоцитах і беруть участь у функціях тучних клітин і запаленні. Інгібітори PI3K- γ можуть бути використані для лікування, серед іншого, великої кількості запальних захворювань, алергій і серцево-судинних захворювань.

На відміну від PI3K- δ , бета (β) ізоформа класу I PI3K, очеподібно, експресується повсюдно. PI3K- β бере участь насамперед у різних типах раку, включаючи PTEN-негативний рак (Edgar et al. Cancer Research (2010) 70(3):1164-1172) і HER²-суперекспресуючий рак, такий як рак молочної залози і рак яєчника.

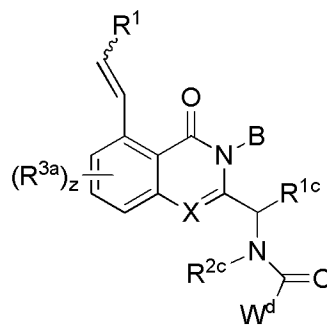
Суть винаходу

У даному документі описані сполуки, здатні селективно інгібувати одну або більше ізоформ класу I PI3K, істотно не роблячи вплив на активність інших ізоформ того ж самого класу. Наприклад, у деяких варіантах здійснення розкриті необмежувальні приклади інгібіторів, здатних селективно інгібувати PI3K- δ і/або PI3K- γ , але істотно не роблячи вплив на активність PI3K- α і/або PI3K- β . В одному варіанті здійснення, інгібітори, описані тут, можуть бути ефективними в полегшенні хворобливих станів, пов'язаних з активністю PI3K- δ і/або PI3K- γ . В одному варіанті здійснення сполуки здатні до селективного інгібування PI3K- γ відносно PI3K- δ .

В одному аспекті, винахід стосується сполук Формули (I'') або (A''):



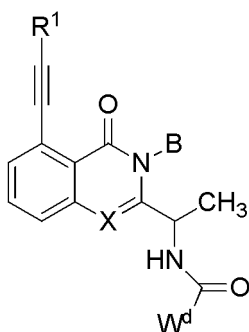
Формула (I'') или



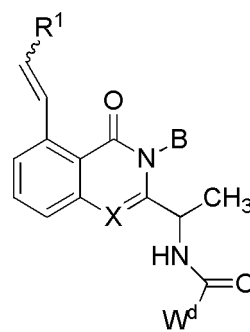
Формула (A''),

або їх енантіомеру, суміші енантіомерів або суміші двох або більше діастереомерів або їх фармацевтично прийнятної форми, у якій R^{3a}, z, R^{1c}, R^{2c}, R¹, X, B і W^d визначені тут.

В одному аспекті, винахід стосується сполук Формули (I') або (A'):



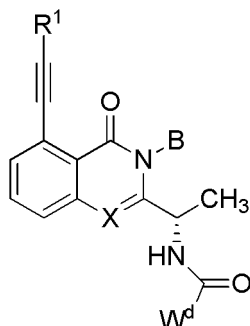
Формула (I') или



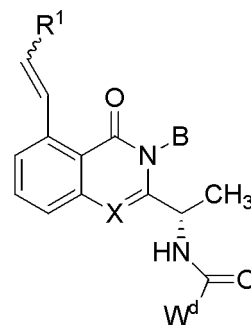
Формула (A'),

або їх енантіомеру, суміші енантіомерів або суміші двох або більше діастереомерів або їх фармацевтично прийнятної форми, у якій R¹, X, B і W^d визначені тут.

В одному аспекті, винахід стосується сполук Формули (I) або (A):



Формула (I) или



Формула (A),

або їх енантіомеру, суміші енантіомерів або суміші двох або більше діастереомерів або їх фармаветично прийнятної форми, у якій R¹, X, B і W^d визначені тут.

В одному варіанті здійснення сполука Формули (I''), (I'), (I), (A''), (A') або (A) знаходиться переважно в (S)-стереохімічній конфігурації. В одному варіанті здійснення сполука Формули (I''), (I'), (I), (A''), (A') або (A) є S енантіомером, що має енантіомерний надлишок, вибраний з більше ніж приблизно 25%, більше ніж приблизно 55%, більше ніж приблизно 80%, більше ніж приблизно 90% і більше ніж приблизно 95%. В одному варіанті здійснення сполука присутня у фармаветичній композиції, що включає сполуку, або її фармаветично прийнятну сіль, і один або декілька фармаветично прийнятних ексципієнтів.

У деяких варіантах здійснення сполука, розкрита тут, селективно модулює гамма ізоформу P13K. У деяких варіантах здійснення сполука селективно інгібує гамма ізоформу відносно альфа або бета ізоформи. Як необмежувальний приклад відношення селективності може бути більше ніж приблизно в 10, більше ніж приблизно в 50, більше ніж приблизно в 100, більше ніж приблизно в 200, більше ніж приблизно в 400, більше ніж приблизно в 600, більше ніж приблизно в 800, більше ніж приблизно в 1000, більше ніж приблизно в 1500, більше ніж приблизно в 2000, більше ніж приблизно в 5000, більше ніж приблизно в 10000 або більше ніж приблизно в 20000, де селективність може бути виміряна, серед інших засобів, відношенням величин IC₅₀. В одному варіанті здійснення селективність гамма ізоформи P13K відносно альфа або бета ізоформи P13K вимірюють відношенням величини IC₅₀ проти альфа або бета ізоформи P13K до величини IC₅₀ проти гамма ізоформи P13K.

У деяких варіантах здійснення сполука, розкрита тут, селективно модулює гамма ізоформу P13K відносно дельта ізоформе. Як необмежувальний приклад відношення селективності може бути більше ніж приблизно в 10, більше ніж приблизно в 50, більше ніж приблизно в 100, більше ніж приблизно в 200, більше ніж приблизно в 400, більше ніж приблизно в 600, більше ніж приблизно в 800, більше ніж приблизно в 1000, більше ніж приблизно в 1500, більше ніж приблизно в 2000, більше ніж приблизно в 5000, більше ніж приблизно в 10000 або більше ніж приблизно в 20000, де селективність може бути виміряна, серед інших засобів, відношенням цінностей IC₅₀. В одному варіанті здійснення селективність гамма ізоформи P13K відносно дельта ізоформи P13K вимірюють відношенням величини IC₅₀ проти дельта ізоформи P13K до величини IC₅₀ проти гамма ізоформи P13K.

У деяких варіантах здійснення сполука, як розкрито тут, селективно модулює дельта ізоформу P13K. У деяких варіантах здійснення сполука селективно інгібує дельта ізоформу відносно альфа або бета ізоформи. Як необмежувальний приклад відношення селективності може бути більше ніж приблизно в 10, більше ніж приблизно в 50, більше ніж приблизно в 100, більше ніж приблизно в 200, більше ніж приблизно в 400, більше ніж приблизно в 600, більше ніж приблизно в 800, більше ніж приблизно в 1000, більше ніж приблизно в 1500, більше ніж приблизно в 2000, більше ніж приблизно в 5000, більше ніж приблизно в 10000 або більше ніж приблизно в 20000, де селективність може бути виміряна, серед інших засобів, відношенням величин IC₅₀. В одному варіанті здійснення селективність дельта ізоформи P13K відносно альфа або бета P13K ізоформи вимірюють відношенням величини IC₅₀ проти альфа або бета ізоформи P13K до величини IC₅₀ проти дельта ізоформи P13K.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується композиції (наприклад, фармаветичної композиції), що включає сполуку, описану тут, і фармаветично прийнятний ексципієнт. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу інгібування кінази P13, що включає контакт кінази P13 з ефективною кількістю сполуки або фармаветичної композиції, описаної тут. У деяких варіантах здійснення спосіб використовують для інгібування кінази P13, причому вказана кіназа P13 є присутньою у клітині. Інгібування може мати місце в пацієнта, що страждає

на порушення, вибране, серед інших, з раку, ураження кісток, запального захворювання, імунopatологічного захворювання, захворювання нервової системи (наприклад, психоневрологічного порушення), метаболічного захворювання, респіраторного захворювання, тромбозу і захворювання серця. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять другий терапевтичний агент.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу селективного інгібування гамма ізоформи кінази PI3 відносно альфа або бета ізоформи кінази PI3, у якому інгібування має місце в клітині. Необмежувальні приклади способів, розкритих тут, можуть включати контакт гамма ізоформи кінази PI3 з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, розкритої тут. У варіанті здійснення такий контакт може відбуватися в клітині.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу селективного інгібування гамма ізоформи кінази PI3 відносно альфа або бета ізоформи кінази PI3, у якому інгібування має місце в пацієнта, що страждає на порушення, вибране з раку, ураження кісток, запального захворювання, імунopatологічного захворювання, захворювання нервової системи (наприклад, психоневрологічного порушення), метаболічного захворювання, респіраторного захворювання, тромбозу і захворювання серця, причому вказаний спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, розкритих тут, вказаному пацієнту. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування пацієнта, що страждає на порушення, пов'язане з кіназою PI3, причому вказаний спосіб включає селективну модуляцію гамма ізоформи кінази PI3 відносно альфа або бета ізоформи кінази PI3 шляхом уведення кількості сполуки або фармацевтичної композиції, розкритих тут, вказаному пацієнту, причому вказана кількість є достатньою для селективної модуляції гамма ізоформи кінази PI3 відносно альфа або бета ізоформи кінази PI3.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу селективного інгібування дельта ізоформа кінази PI3 відносно альфа або бета ізоформи кінази PI3, у якому інгібування мають місце в клітині. Необмежувальні приклади способів, розкритих тут, можуть включати контакт дельта ізоформи кінази PI3 з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, розкритої тут. У варіанті здійснення такий контакт може відбуватися в клітині.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу селективного інгібування дельта ізоформи кінази PI3 відносно альфа або бета ізоформи кінази PI3, у якому інгібування має місце в пацієнта, що страждає на порушення, вибране з раку, ураження кісток, запального захворювання, імунopatологічного захворювання, захворювання нервової системи (наприклад, психоневрологічного порушення), метаболічного захворювання, респіраторного захворювання, тромбозу і захворювання серця, причому вказаний спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, розкритих тут, вказаному пацієнту. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування пацієнта, що страждає на порушення, пов'язане з кіназою PI3, причому вказаний спосіб включає селективну модуляцію дельта ізоформи кінази PI3 відносно альфа або бета ізоформи кінази PI3, шляхом уведення кількості сполуки або фармацевтичної композиції, розкритих тут, вказаному пацієнту, причому вказана кількість є достатньою для селективної модуляції дельта ізоформи кінази PI3 відносно альфа або бета ізоформи кінази PI3.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу селективного інгібування гамма ізоформи кінази PI3 відносно дельта ізоформи кінази PI3, у якому інгібування має місце в клітині. Необмежувальні приклади способів, розкритих тут, можуть включати контакт гамма ізоформи кінази PI3 з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, розкритої тут. У варіанті здійснення такий контакт може відбуватися в клітині.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу селективного інгібування гамма ізоформи кінази PI3 відносно дельта ізоформи кінази PI3, у якому інгібування має місце в пацієнта, що страждає на порушення, вибране з раку, ураження кісток, запального захворювання, імунopatологічного захворювання, захворювання нервової системи (наприклад, психоневрологічного порушення), метаболічного захворювання, респіраторного захворювання, тромбозу і захворювання серця, причому вказаний спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, розкритих тут, вказаному пацієнту. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування пацієнта, що страждає на порушення, пов'язане з кіназою PI3, причому вказаний спосіб включає селективну модуляцію гамма ізоформи кінази PI3 відносно дельта ізоформи кінази PI3, шляхом уведення кількості сполуки або фармацевтичної композиції, розкритих тут, вказаному пацієнту, причому вказана кількість є достатньою для селективної модуляції гамма ізоформи кінази PI3 відносно дельта ізоформи кінази PI3.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу інгібування кінази PI3 у пацієнта, що страждає на запальне захворювання, імунopatологічне захворювання або респіраторне захворювання, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки Формули I). В одному варіанті здійснення пацієнт являє собою ссавця. В
 5 одному варіанті здійснення ссавець являє собою людину. В одному варіанті здійснення пацієнт являє собою людину.

У деяких варіантах здійснення порушення, на яке страждає пацієнт, являє собою рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою гематологічний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML),
 10 мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні порушення, рак тучних клітин, хворобу Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому, людський лімфотропний вірусний лейкоз/лімфому типу 1 (HTLV-1), пов'язану зі СНІДом лімфому, Т-клітинну лімфому дорослих, гострий лімфолейкоз (ALL), гострий Т-клітинний лімфолейкоз, гострий В-клітинний лімфобластний лейкоз, хронічний лімфолейкоз або множинну
 15 мієлому (MM). В одному варіанті здійснення рак являє собою лейкоз або лімфому. В одному варіанті здійснення лейкоз являє собою гострий В-клітинний лімфобластний лейкоз (B-ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), гострий лімфолейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, волосатоклітинний лейкоз, мієлодисплазію, мієлопроліферативні порушення, гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), хронічний лімфолейкоз (CLL),
 20 множинну мієлому (MM), мієлодиспластичний синдром (MDS) або рак тучних клітин. В одному варіанті здійснення лімфома являє собою дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому, В-лімфоцитарну імунобластну лімфому, дрібноклітинну лімфому з нерозсіченими ядрами, людський лімфотропний лейкоз/лімфому вірусного типу 1 (HTLV-1), Т-клітинну лімфому дорослих, хворобу Ходжкіна або неходжкінські лімфоми.

В одному варіанті здійснення рак являє собою солідну пухлину. В одному варіанті здійснення рак являє собою рак легені, наприклад, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені; меланому; рак передміхурової залози; гліобластоми; рак
 25 ендометрія; рак підшлункової залози; нирково-клітинний рак; колоректальний рак; рак молочної залози; рак щитоподібної залози; або рак яєчника. В одному варіанті здійснення солідна пухлина являє собою рак передміхурової залози, рак молочної або залози гліобластоми.

У деяких варіантах здійснення порушення, на яке страждає пацієнт, є запальним захворюванням або імунopatологічним захворюванням. В одному варіанті здійснення, запальне захворювання або імунopatологічне захворювання являє собою астму, емфізему, алергію, дерматит, ревматоїдний артрит, псоріаз, червоний вовчак, реакцію «трансплантат проти
 35 хазяїна», запальне захворювання кишечника, екзему, склеродермію, хворобу Крона або множинний склероз. В одному варіанті здійснення порушення являє собою ревматоїдний артрит. В одному варіанті здійснення порушення являє собою ревматоїдний артрит, і кількість сполуки є ефективною для полегшення одного або більше симптомів, пов'язаних з ревматоїдним артритом, причому симптом, пов'язаний з ревматоїдним артритом, є незалежно
 40 зменшенням набряку суглобів, зменшенням сироваткових рівнів анти-колагену, зменшенням резорбції кістки, зменшенням ушкодження хряща, зменшенням пануса або зменшенням запалення.

У деяких варіантах здійснення порушення, на яке страждає пацієнт, є респіраторним захворюванням. В одному варіанті здійснення респіраторне захворювання являє собою астму,
 45 хронічну обструктивну хворобу легень (COPD), хронічний бронхіт, або емфізему розширення бронхів. В одному варіанті здійснення порушення являє собою астму.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способів, що додатково включають введення одного або більше терапевтичних агентів, вибраних з хіміотерапевтичних агентів, цитотоксичних агентів і опромінення. В одному варіанті здійснення сполуку вводять у комбінації
 50 з інгібітором mTOR. В одному варіанті здійснення сполуку вводять у комбінації з однією або більше з наступних речовин: агент, що інгібує продукцію або активність IgE, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойна кислота, інгібітор mTOR, рапаміцин, інгібітор TORC1, інгібітор TORC2, антитіло анти-IgE, преднізон, кортикостероїд, інгібітор лейкотриєну, XOLAIR, ADVAIR, SINGULAIR або SPIRIVA. В одному варіанті здійснення
 55 сполуку вводять у комбінації з одним або більше з наступних агентів: мітотичний інгібітор, алкілувальний агент, антиметаболіт, інтеркалюючий антибіотик, інгібітор фактора росту, інгібітор клітинного циклу, фермент, інгібітор топоізомерази, антигормон, інгібітор ангіогенезу, антиандроген або антитіло до рецептора кінази. В одному варіанті здійснення сполуку вводять у комбінації з одним або більше з наступних агентів: Іматиніб Мезилат, бортезоміб, бікалутаміб,
 60 гефітініб, адіаміцин, алкілувальні агенти, алкіл сульфонати, етиленіміни, альтретамін,

триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід, триметилломеламін, азотна гірчиця, хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, меклоретамін, меклоретамін оксид гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урамустин, нітрососечовини, антибіотики, антиметаболіти, деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат, 5-фтороурацил (5-FU), флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін, анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксіуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин, андрогени, засоби, які пригнічують функції надниркових залоз, компенсатор фолієвої кислоти, арабінозид, циклофосфамід, тіотепа, таксани, антигормональні речовини, антиестрогени, тамоксифен, ралоксифен, 4(5)-імідазоли, які інгібують ароматазу, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, онапристон, тореміфен, антиандрогени, хлорамбуцил, гемцитабін, 6-тіогуанін; меркаптопурин; цисплатин, карбоплатин, вінкрестин; вінорелбін, вінбластин, іфосфамід, мітоміцин С, даунорубіцин, доксорубіцин, мітоксантрон, ГЕРЦЕПТИН, АВАСТИН, ЕРБІТУКС, РИТУКСАН, ТАКСОЛ, АРІМІДЕКС, ТАКСОТЕР або антитіло до рецептора тирозин кінازی, вибране з цетуксимабу, панітумумабу, трастузумабу, антитіла анти-CD20, ритуксимабу, тозитумумабу, алемтузумабу, бевацизумабу і гемтузумабу. В одному варіанті здійснення сполуку вводять у комбінації з одним або більше з наступних агентів: бортезоміб, АДРІАМІЦИН, алкілувальні агенти, антиметаболіти, деноптерин, птероптерин, триметрексат, азотна гірчиця, хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, меклоретамін, меклоретамін оксид гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урамустин, метотрексат, флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін, анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксіуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин, андрогени, циклофосфамід, таксани, антигормональні агенти, гемцитабін; цисплатин, карбоплатин, вінкрестин, вінорелбін, вінбластин, іфосфамід, мітоміцин С, даунорубіцин, доксорубіцин, мітоксантрон, ГЕРЦЕПТИН, АВАСТИН, ЕРБІТУКС, РИТУКСАН, ТАКСОЛ, АРІМІДЕКС або ТАКСОТЕР. В одному варіанті здійснення сполуку вводять у комбінації з одним або більше з наступних агентів: нестероїдні протизапальні препарати (NSAIDs), кортикостероїди, преднізон, хлорохін, гідроксихлорохін, імуран, циклофосфамід, метотрексат, циклоспорин, антитіла анти-CD20, ЕНБРЕЛ, РЕМІКАД, ХУМІРА, АВОНЕКС або РЕБІФ.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу інгібування кінازی Р13 у пацієнта, що страждає на рак, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки Формули І). В одному варіанті здійснення рак вибраний з гострого мієлоїдного лейкозу (AML), хронічного мієлоїдного лейкозу (CML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), мієлопроліферативних порушень, раку тучних клітин, хвороби Ходжкіна, неходжкінських лімфом, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, людського лімфотрофного лейкозу/лімфоми вірусного типу 1 (HTLV-1), пов'язаної зі СНІДом лімфоми, Т-клітинної лімфоми дорослих, гострого лімфолейкозу (ALL), гострого В-клітинного лімфобластного лейкозу, гострого Т-клітинного лімфобластного лейкозу, хронічного лімфолейкозу або множинної мієломи (MM). В одному варіанті здійснення рак являє собою лейкоз або лімфому. В одному варіанті здійснення лейкоз вибраний з гострого В-клітинного лімфобластного лейкозу (B-ALL), гострого лімфолейкозу, волосатоклітинного лейкозу, мієлодисплазії, мієлопроліферативних порушень, гострого мієлогенного лейкозу (AML), хронічного мієлогенного лейкозу (CML), хронічного лімфолейкозу (CLL), множинної мієломи (MM), мієлодиспластичного синдрому (MDS) або раку тучних клітин. В одному варіанті здійснення лімфома вибрана з дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, В-клітинної імунобластної лімфоми, дрібноклітинної лімфоми з нерозсіченими ядрами, людського лімфотрофного лейкозу/лімфоми вірусного типу 1 (HTLV-1), пов'язаної зі СНІДом лімфоми, Т-клітинної лімфоми дорослих, хвороби Ходжкіна або неходжкінських лімфом. В одному варіанті здійснення сполуку вводять у комбінації з одним або більше терапевтичними агентами, приведеними тут.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу інгібування кінازی Р13 у пацієнта, який страждає на запальне захворювання або імунопатологічне захворювання, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки Формули І). В одному варіанті здійснення, запальне захворювання або імунопатологічне захворювання являє собою астму, емфізему, алергію, дерматит, ревматоїдний артрит, псоріаз, червоний вовчак, реакцію «трансплантат проти хазяїна», запальне захворювання кишечника, екзему, склеродермію, хворобу Крона або множинний склероз. В одному варіанті здійснення, запальне захворювання або імунопатологічне захворювання являє собою ревматоїдний артрит. В одному

варіанті здійснення сполуку вводять у комбінації з одним або більше терапевтичними агентами, приведеними тут.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу інгібування кінази PI3 у пацієнта, який страждає на респіраторне захворювання, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки Формули I). В одному варіанті здійснення респіраторне захворювання являє собою астму, хронічну обструктивну хворобу легень (COPD), хронічний бронхіт, емфізему або розширення бронхів. В одному варіанті здійснення респіраторне захворювання являє собою астму. В одному варіанті здійснення сполуку вводять у комбінації з одним або більше терапевтичними агентами, приведеними тут.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу інгібування PI3K- γ у пацієнта, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки Формули I).

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу інгібування PI3K- δ у пацієнта, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки Формули I).

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу одержання сполуки, описаної тут.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується реакційної суміші, що включає сполуку, описану тут.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується набору, що включає сполуку, описану тут.

У деяких варіантах здійснення спосіб призначений для лікування захворювання або порушення, описаного тут, причому спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних тут.

У деяких варіантах здійснення спосіб призначений для лікування порушення, опосередкованого PI3K, у пацієнта, причому спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних тут.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції, описаних тут, для лікування в пацієнта захворювання або порушення, описаного тут.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції, описаних тут, для лікування опосередкованого PI3K порушення в пацієнта.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції, описаних тут, в одержанні лікарського засобу для лікування в пацієнта захворювання або порушення, описаного тут.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції, описаних тут, в одержанні лікарського засобу для лікування опосередкованого PI3K порушення в пацієнта.

Включення шляхом посилання

Усі публікації, патенти і заявки на патент, згадані в цьому описі, тут включені за допомогою посилань у тому ж самому ступені, як якщо кожна окрема публікація, патент або заявка на патент були специфічно й індивідуально вказані як такі, що включені за допомогою посилань. У випадку конфлікту дана заявка, включаючи будь-які визначення, приведені тут, буде забезпечувати контроль.

Детальний опис

В одному варіанті здійснення, винахід стосується гетероциклічних сполук і їх фармацевтично прийнятних форм, включаючи, але не обмежуючись ними, їхні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується способів лікування і/або контролю різних захворювань і порушень, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні). Приклади захворювань і порушень описані тут.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується способу профілактики різних захворювань і порушень, що включає введення пацієнту, який потребує такої профілактики, профілактично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні). Приклади захворювань і порушень описані тут.

В інших варіантах здійснення сполука за винаходом, або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), вводять у комбінації з іншим лікарським засобом ("другий активний агент") або лікуванням. Другі активні

агенти включають малі молекули і великі молекули (наприклад, білки й антитіла), приклади яких приведені тут, а також стовбурові клітини. Інші способи або методи лікування, що можуть використовуватися в сполученні з уведенням сполук за винаходом, включають, але не обмежені ними, хірургію, переливання крові, імунотерапію, біологічну терапію, радіаційну терапію й інші немедикаментозні способи лікування, використовувані в даний час для лікування, профілактики або контролю різних порушень, описаних тут.

Також винахід стосується фармацевтичних композицій (наприклад, лікарських форм у вигляді разової дози), що можуть використовуватися в способах за винаходом. В одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції включають сполуку за винаходом, або її фармацетично прийнятну форму (наприклад, солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), і в разі потреби один або більше других активних агентів.

Хоча були обговорені деякі варіанти здійснення, цей опис є тільки ілюстративним і не рестриктивним. Багато варіацій цього розкриття стануть очевидні для фахівця при читанні цього опису.

Якщо не вказане інше, усі технічні і наукові терміни, використані тут, мають ті ж самі значення, як звичайно розуміються фахівцем в галузі, до якої належить цей опис.

У рамках опису і формули винаходу, форми однини включають і множинні посилання, якщо з контексту зрозуміло не впливає інше.

У рамках винаходу, і якщо не вказане інше, термін «приблизно» означає прийнятну помилку для окремого значення, що визначається фахівцем, що залежить частково від того, як це значення вимірюють або визначають. У деяких варіантах здійснення, терміну «приблизно» означає в межах 1, 2, 3 або 4 середньоквадратичних відхилень. У деяких варіантах здійснення, термін «приблизно» означає в межах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% або 0,05% даної величини або діапазону.

У рамках винаходу, «агент» або «біологічно активний агент» або «другий активний агент» стосуються біологічної, фармацевтичної або хімічної сполуки або іншої групи. Необмежувальні приклади включають прості або складні органічні або неорганічні молекули, пептид, білок, олігонуклеотид, антитіло, похідні антитіла, фрагмент антитіла, вітамін, похідне вітаміну, вуглевод, токсин або хіміотерапевтичну сполуку і метаболіти цих речовин. Можуть бути синтезовані різні сполуки, наприклад, малі молекули й олігомери (наприклад, олігопептиди й олігонуклеотиди), і синтетичні органічні сполуки, основані на різних основних структурах. Крім того, різні природні джерела можуть забезпечити сполуки для скринінга, такі як рослинні або тваринні екстракти і т. п. Фахівець легко зрозуміє, що не існує ніякої межі відносно структурної природи агентів відповідно до цього розкриття.

Термін «агоніст» у рамках винаходу стосується сполуки або агента, що має здатність ініціювати або підсилювати біологічну функцію цільового білка або поліпептиду, таку як збільшення активності або експресії цільового білка або поліпептиду. Відповідно, термін «агоніст» визначений у контексті біологічної ролі цільового білка або поліпептиду. У той час як деякі агоністи, описані тут, специфічно взаємодіють з (наприклад, зв'язуються з) мішенню, сполуки і/або агенти, які ініціюють або підсилюють біологічну активність цільового білка або поліпептиду, взаємодіючи з іншими членами шляху трансдукції сигналу, членом якого є цільовий поліпептид, також специфічно включені в рамки цього визначення.

Терміни «антагоніст» і «інгібітор» використовують взаємозамінно, і вони стосуються сполуки або агента, що має здатність інгібувати біологічну функцію цільового білка або поліпептиду, таку як інгібування активності або експресії цільового білка або поліпептиду. Відповідно, терміни «антагоніст» і «інгібітор» визначені в контексті біологічної ролі цільового білка або поліпептиду. У той час як деякі антагоністи, описані тут, специфічно взаємодіють з (наприклад, зв'язуються з) мішенню, сполуки, які інгібують біологічну активності цільового білка або поліпептиду, взаємодіючи з іншими членами шляху трансдукції сигналу, членом якого є цільовий білок або поліпептид, також специфічно включені в рамки цього визначення. Необмежувальні приклади біологічної активності, яка інгібується антагоністом, включають пов'язані з розвитком, ростом або поширенням пухлини або небажаною імунною відповіддю, що виявляється при аутоімунному захворюванні.

«Протираковий агент», «протирухлинний агент» або «хіміотерапевтичний агент» стосуються будь-якого агента, прийнятного для використання в лікуванні пухлинного стану. Один клас протиракових агентів включають хіміотерапевтичні агенти. «Хіміотерапія» означає введення одного або більше хіміотерапевтичних засобів і/або інших речовин хворому на рак різними способами, включаючи внутрішньовенне, пероральне, внутрішньом'язове, внутрішньоочеревинне, внутрішньоміхурове, підшкірне, черезшкірне або щічне введення або інгаляцію, або введення у формі супозиторію.

Термін «проліферація клітин» стосується явища, що приводить до зміни кількості клітин у результаті розподілу. Цей термін також охоплює ріст клітин, що приводить до зміни морфології клітин (наприклад, збільшення в розмірі), сумісної з проліферативним сигналом.

Термін «спільне введення», “який вводиться в комбінації з” і їхні граматичні еквіваленти в рамках винаходу охоплюють введення двох або більше агентів таким чином, щоб обидва агенти і/або їхні метаболіти були присутні в організмі пацієнта в той самий час. 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” стосується кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних тут, яка є достатньою для того, щоб зробити бажаний ефект відповідно до призначення, включаючи, але не обмежуючись ним, лікування захворювання, як ілюструється нижче. Терапевтично ефективна кількість може варіювати залежно від передбачуваного введення (*in vitro* або *in vivo*) або пацієнта і хворобливого стану, що піддається лікуванню, наприклад, маси тіла і віку пацієнта, серйозності хворобливого стану, способу введення і т. п., і вона може бути легко визначена фахівцем. Цей термін також стосується дози, яка індукує особливу відповідь у клітинах-мішенях, наприклад, зменшення агрегації тромбоцитів і/або міграції клітин. Специфічна доза варіює залежно від, наприклад, особливих вибраних сполук, використовуюваного режиму введення, від того, чи вводять її в комбінації з іншими агентами, вибору часу введення, тканини, у яку її вводять, і фізичної системи доставки, у яку вона включена.

У рамках винаходу терміни «лікування», «паліативне лікування» і «полегшення» використовуються взаємозамінно. Ці терміни стосуються підходу для одержання корисних або бажаних результатів, включаючи, але не обмежуючись нею, терапевтичну вигоду. Терапевтичною вигодою вважається усунення або полегшення основної патології, що піддається лікуванню. Крім того, терапевтична вигода досягається з усуненням або полегшенням одного або більше фізіологічних симптомів, пов'язаних з основною патологією, таким чином, що поліпшення спостерігається в пацієнта, незважаючи на те, що пацієнт може усе ще страждати на основну патологію.

У рамках винаходу терміни «профілактика» і «запобігання» стосуються підходу для одержання корисних або бажаних результатів, включаючи, але не обмежуючи нею, профілактичну вигоду. З метою профілактичної вигоди фармацевтичні композиції можуть бути введені пацієнту, для якого існує ризик розвитку особливого захворювання, або пацієнту, що повідомляє про один або більше фізіологічних симптомів захворювання, навіть при тому, що діагноз цього захворювання міг бути не поставлений.

“Терапевтичний ефект”, як цей термін використаний тут, охоплює терапевтичну вигоду і/або профілактичну вигоду, як описано вище. Профілактичний ефект включає затримку або усунення появи захворювання або стану, затримку або усунення початку симптомів захворювання або стану, уповільнення, зупинку або зміну прогресії захворювання або стану або будь-яку комбінацію цих ефектів.

“Трансдукція сигналу” є процесом, під час якого стимулюючі або інгібуючі сигнали переміщуються в клітину й усередині клітини, викликаючи внутрішньоклітинну відповідь. «Модулятор» шляху трансдукції сигналу стосується сполуки, яка модулює активність одного або більше клітинних білків, картованих до того ж самого певного шляху трансдукції сигналів. Модулятор може збільшувати (агоніст) або придушувати (антагоніст) активність сигнальної молекули.

Термін “селективне інгібування” або “селективно інгібує” у застосуванні до біологічно активної речовини стосується здатності агента селективно зменшувати сигнальну активність мішені в порівнянні з нецільовою сигнальною активністю, через пряму або непряму взаємодію з мішенню. Наприклад, сполука, що селективно інгібує одну ізоформу PI3K у порівнянні з іншою ізоформою PI3K, має активність щонайменше більше ніж приблизно 1X проти першої ізоформи відносно активності сполуки проти другої ізоформи (наприклад, щонайменше приблизно 2X, 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X або 1000X). У деяких варіантах здійснення ці терміни стосуються (1) сполуки, описаної тут, яка селективно інгібує гамма ізоформу в порівнянні з альфа, бета або дельта ізоформою; або (2) сполуки, описаної тут, яка селективно інгібує дельта ізоформу в порівнянні з альфа або бета ізоформою. Як необмежувальний приклад відношення селективності може бути більше ніж приблизно в 1, більше ніж приблизно в 2, більше ніж приблизно в 3, більше ніж приблизно в 5, більше ніж приблизно в 10, більше ніж приблизно в 50, більше ніж приблизно в 100, більше ніж приблизно в 200, більше ніж приблизно в 400, більше ніж приблизно в 600, більше ніж приблизно в 800, більше ніж приблизно в 1000, більше ніж приблизно в 1500, більше ніж приблизно в 2000, більше ніж приблизно в 5000, більше ніж

приблизно в 10000 або більше ніж приблизно в 20000, де селективність може бути виміряна відношенням значень IC_{50} , що у свою чергу можуть бути виміряні, наприклад, у тестах *in vitro* або *in vivo*, таких як описані в Прикладах, описаних тут. В одному варіанті здійснення селективність першої ізоформи PI3K відносно другої ізоформи PI3K вимірюють відношенням величини IC_{50} проти другої ізоформи PI3K до величини IC_{50} проти першої гамма ізоформи PI3K. Наприклад, відношення селективності дельта/гамма сполуки може бути виміряне відношенням інгібувальної активності сполуки проти дельта ізоформи з погляду IC_{50} і т. п. до інгібувальної активності сполуки проти гамма ізоформи з погляду IC_{50} і т. п. Якщо відношення селективності дельта/гамма більше ніж 1, сполука селективно інгібує гамма ізоформу в порівнянні з дельта ізоформою. У деяких варіантах здійснення активність IC_{50} сполуки за винаходом відносно гамма ізоформи PI3K може бути менше ніж приблизно 1000 нМ, менше ніж приблизно 500 нМ, менше ніж приблизно 400 нМ, менше ніж приблизно 300 нМ, менше ніж приблизно 200 нМ, менше ніж приблизно 100 нМ, менше ніж приблизно 75 нМ, менше ніж приблизно 50 нМ, менше ніж приблизно 25 нМ, менше ніж приблизно 20 нМ, менше ніж приблизно 15 нМ, менше ніж приблизно 10 нМ, менше ніж приблизно 5 нМ або менше ніж приблизно 1 нМ. У деяких варіантах здійснення, активність IC_{50} сполуки за винаходом відносно дельта ізоформи PI3K може бути менше ніж приблизно 1000 нМ, менше ніж приблизно 500 нМ, менше ніж приблизно 400 нМ, менше ніж приблизно 300 нМ, менше ніж приблизно 200 нМ, менше ніж приблизно 100 нМ, менше ніж приблизно 75 нМ, менше ніж приблизно 50 нМ, менше ніж приблизно 25 нм, менше ніж приблизно 20 нм, менше ніж приблизно 15 нм, менше ніж приблизно 10 нм, менше ніж приблизно 5 нм або менше ніж приблизно 1 нм.

“Радіаційна терапія” означає експонування пацієнта з використанням звичайних способів і композицій, відомих практику, дії радіаційних емітентів, таких як, але не обмежуючись ними, радіонукліди, які випромінюють альфа-частинки (наприклад, актинієві і торієві радіонукліди), емітенти випромінювання з низькою лінійною передачею енергії (LET) (наприклад, бета-випромінювачі), емітенти конверсійних електронів (наприклад, стронцій-89 і самарій-153-EDTMP) або багате енергією випромінювання, включаючи, без обмеження, рентгенівські промені, гамма-промені і нейтрони.

«Пацієнт», уведення якому розглядається, включає, але не обмежений ними, людину (наприклад, чоловічої або жіночої статі будь-якої вікової групи, наприклад, педіатричний пацієнт (наприклад, немовля, дитина, підліток) або дорослий пацієнт (наприклад, дорослий молодого, середнього або старшого віку)) і/або інших приматів (наприклад, макак, макак резусів); ссавців, включаючи комерційно релевантних ссавців, таких як рогата худоба, свині, коні, вівці, кози, кішки і/або собаки; і/або птицю, включаючи комерційно релевантну птицю, таку як кури, качки, гусаки, перепілки і/або індички.

Термін «*in vivo*» стосується події, що має місце в організмі пацієнта.

Термін «*in vitro*» стосується події, що має місце поза організмом пацієнта. Наприклад, *in vitro* тест охоплює будь-який тест, проведений поза організмом пацієнта. *In vitro* тести охоплюють клітинні тести, у яких використовують клітини, живі або мертві. *In vitro* тести також охоплюють безклітинний тест, у якому не використовуються ніякі інтактні клітини.

У рамках винаходу, “фармавцетично прийнятні складні ефіри” включають, але не обмежені ними, алкілові, алкенілові, алкінілові, арилові, аралкілові і циклоалкілові складні ефіри кислотних груп, включаючи, але не обмежуючись ними, карбонові кислоти, фосфорні кислоти, фосфінові кислоти, сульфонові кислоти, сульфіннові кислоти і боронові кислоти.

У рамках винаходу, “фармавцетично прийнятні енольні ефіри” включають, але не обмежені ними, похідні формули $-C=C(OR)$, де R може бути вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, аралкілу і циклоалкілу. Фармавцетично прийнятні енольні складні ефіри включають, але не обмежені ними, похідні формули $-C=C(OC(O)R)$, де R може бути вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, аралкілу і циклоалкілу.

У рамках винаходу “фармавцетично прийнятна форма” розкритої сполуки включає, але не обмежена ними, фармавцетично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні розкритих сполук. В одному варіанті здійснення “фармавцетично прийнятна форма” включає, але не обмежена ними, фармавцетично прийнятні солі, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні розкритих сполук.

У деяких варіантах здійснення фармавцетично прийнятна форма являє собою фармавцетично прийнятну сіль. У рамках винаходу, термін «фармавцетично прийнятна сіль» стосується солей, які є, у рамках медичного судження, прийнятними для використання в контакті з тканинами пацієнтів без небажаної токсичності, подразнення, алергійних реакцій і т. п. і співрозмірні з обґрунтованим відношенням вигоди/ризик. Фармавцетично прийнятні солі відомі в даній галузі техніки. Наприклад, Berge et al. докладно описує фармавцетично прийнятні

солі в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармавцетично прийнятні солі сполук за винаходом включають отримані з прийнятних неорганічних і органічних кислот і основ. Прикладами фармавцетично прийнятних нетоксичних солей приєднання з кислотою є солі аміногрупи, сформовані з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або за допомогою інших способів, використовуваних у такій галузі техніки, як іонний обмін. Інші фармавцетично прийнятні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, безилат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нафталін-*m,n*-бісульфонати, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалоат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тарترات, тіоціанат, *p*-толуолсульфонат, ундеканат, валерат і т. п. У деяких варіантах здійснення органічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, маленову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, *p*-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту, нафталін-*m,n*-бісульфонову кислоту і т. п.

Фармавцетично прийнятні солі, отримані з прийнятних основ, включають солі лужного металу, лужноземельного металу, амонію і $N^+(C_{1-4}\text{алкіл})_4$. Репрезентативні солі лужного або лужноземельного металу включають натрій, літій, калій, кальцій, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній і т. п. Інші фармавцетично прийнятні солі включають, якщо застосовно, нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію й аміну, сформовані з використанням таких протиіонів як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкіл сульфонат і арил сульфонат. Органічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, первинні, вторинні і третинні аміни, заміщені аміни, включаючи натуральні заміщені аміни, циклічні аміни, катіонообмінні смоли і т. п., такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін і етаноламін. У деяких варіантах здійснення фармавцетично прийнятна сіль приєднання з основою вибрана із солей амонію, калію, натрію, кальцію і магнію.

У деяких варіантах здійснення фармавцетично прийнятна форма являє собою сольват (наприклад, гідрат). У рамках винаходу, термін «сольват» стосується сполук, які додатково включають стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними силами міжмолекулярної взаємодії. Сольват може бути сольватом розкритої сполуки або її фармавцетично прийнятною солі. Якщо розчинником є вода, сольват являє собою «гідрат». Фармавцетично прийнятні сольвати і гідрати являють собою комплекси, що, наприклад, можуть включати від 1 до приблизно 100, або від 1 до приблизно 10 або від однієї до приблизно 2, приблизно 3 або приблизно 4, молекул розчинника або води. Зрозуміло, що термін «сполука» у рамках винаходу охоплює сполуку і сольвати сполуки, а також їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення фармавцетично прийнятна форма являє собою проліки. У рамках винаходу, термін «проліки» стосується сполук, які перетворюються *in vivo* у розкрити сполуку або фармавцетично прийнятну форму сполуки. Проліки можуть бути неактивними, коли їх вводять пацієнту, але перетворюються *in vivo* в активну сполуку, наприклад, гідролізом (наприклад, гідролізом у крові). У деяких випадках проліки мають поліпшені фізичні і/або властивості доставки в порівнянні з батьківською сполукою. Проліки, як правило, розробляються, щоб збільшити фармавцетично і/або фармакокінетично основані властивості, пов'язані з батьківською сполукою. Сполука проліків часто забезпечує переваги в плані розчинності, тканинної сумісності або відстроченого вивільнення в організмі ссавця (див., наприклад, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Амстердам). Обговорення проліків приведені в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які обидва повністю включені в даний опис шляхом посилання. Приклади переваг проліків можуть включати, але не обмежені ними, їх фізичні властивості, такі як збільшена водорозчинність для парентерального введення при фізіологічному pH у порівнянні з батьківською сполукою, або збільшену абсорбцію з травного тракту, або вони можуть збільшити стабільність лікарського засобу для тривалого збереження.

Термін «проліки» також включає будь-які ковалентно зв'язані носії, які вивільняють активну сполуку *in vivo*, коли такі проліки вводять пацієнту. Проліки активної сполуки, як описано тут, можуть бути отримані модифікацією функціональних груп, які присутні в активній сполуці, таким чином, що модифікації розщеплюються, звичайною маніпуляцією або *in vivo*, утворюючи

5 батьківську активну сполуку. Проліки включають сполуки, у яких гідрокси-, аміно- або меркаптогрупа зв'язана з будь-якою групою, яка, коли проліки активної сполуки вводять пацієнту, розщеплюється, утворюючи вільну гідрокси-, вільну аміно- або вільну меркаптогрупу, відповідно. Приклади проліків включають, але не обмежені ними, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спирту або ацетамідні, формамідні і бензамідні похідні функціональної аміногрупи в

10 активній сполуці і т. п. Інші приклади проліків включають сполуки, що включають групи -NO, -NO₂, -ONO або -ONO₂. Проліки можуть, як правило, бути отримані з використанням відомих способів, таких як описані у Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995), і Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Нью-Йорк, 1985).

15 Наприклад, якщо розкрита сполука або фармавцетично прийнятна форма сполуки містять функціональну групу карбонової кислоти, проліки можуть включати фармавцетично прийнятний складний ефір, утворений заміною атома водню кислотної групи такою групою як (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₁₂)алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил, що має від 4 до 9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканойлокси)-етил, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил, має від 3

20 до 6 атомів вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 4 до 7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 5 до 8 атомів вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 3 до 9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, що має від 4 до 10 атомів вуглецю, 3-фталідил, 4-кротонолактоніл, гамма-бутиролактон-4-іл, ди-N,N-(C₁-C₂)алкіламіно(C₂-C₃)алкіл (такий як β-диметиламініетил), карбамоїл-(C₁-C₂)алкіл, N,N-ді(C₁-C₂)алкілкарбамоїл-(C₁-C₂)алкіл і піперидино-, піролідино- або морфоліно(C₂-C₃)алкіл.

Точно так само, якщо розкрита сполука або фармавцетично прийнятна форма сполуки містять спиртову функціональну групу, проліки можуть бути утворені заміною атома водню спиртової групи такою групою як (C₁-C₆)алканойлоксиметил, 1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил (C₁-C₆)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C₁-C₆)алканойл, α-аміно(C₁-C₄)алканойл, арилацил і α-аміноацил або α-аміноацил-α-аміноацил, де кожна α-аміноацильна група незалежно вибрана з натуральних L-амінокислот, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂ і глікозилу (радикал, що утворюється в результаті видалення гідроксильної групи геміацетальної форми вуглеводу).

Якщо розкрита сполука або фармавцетично прийнятна форма сполуки включають функціональну аміногрупу, проліки можуть бути утворені заміною атома водню в аміногрупі такою групою як R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл NRR, де R і R' позначають, кожен незалежно, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, бензил, натуральний α-аміноацил або натуральний α-аміноацил-натуральний α-аміноацил, -C(OH)C(O)OY¹, де Y¹ позначає H, (C₁-C₆)алкіл або бензил, -C(OY²)Y³, де Y² позначає (C₁-C₄)алкіл і Y³ позначає (C₁-C₆)алкіл, карбокси(C₁-C₆)алкіл, α-аміно(C₁-C₄)алкіл моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіноалкіл, -C(Y⁴)Y⁵, де Y⁴ позначає H або метил і Y⁵ позначає моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіно, морфоліно, піперидин-1-іл або піролідин-1-іл.

У деяких варіантах здійснення фармавцетично прийнятна форма являє собою ізомер. «Ізомери» являють собою різні сполуки, які мають ту саму молекулярну формулу. «Атропізомери» являють собою стереоізомери утрудненого обертання навколо одинарних зв'язків і можуть бути розділені або виділені способами, відомими фахівцю. Наприклад, деякі замісники В сполуки Формули (I) за винаходом з орто- або метазаміщенням фенілом можуть утворювати атропізомери, де вони можуть бути розділені і виділені.

«Стереоізомери» являють собою ізомери, які відрізняються тільки просторовою організацією атомів. У рамках винаходу, термін «ізомер» включає будь-які і всі геометричні ізомери і стереоізомери. Наприклад, «ізомери» включають геометричні цис- і транс-ізомери відносно подвійного зв'язку, які також називаються E- і Z-ізомерами; R- і S-енантіомери; діастереомери, (d)-ізомери і (l)-ізомери, їхні рацемічні суміші; і інші їхні суміші, як такі, що знаходяться в рамках цього розкриття.

У деяких варіантах здійснення, символ ----- позначає зв'язок, який може бути простий або подвійний, як описано тут.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується різних геометричних ізомерів і їхніх сумішей, що є наслідком розташування замісників навколо подвійного зв'язку вуглець-вуглець або розташування замісників навколо карбоциклічного кільця. Замісники навколо подвійного зв'язку вуглець-вуглець визначають як такі, що знаходяться в конфігурації «Z» або «E», причому

терміни «Z» і «E» використовуються відповідно до стандартів IUPAC. Якщо не вказане інше, структури, що зображують подвійні зв'язки, охоплюють і ізомери «E», і ізомери «Z».

Замісники навколо подвійного зв'язку вуглець-вуглець альтернативно можуть згадуватися як «цис» або «транс», де «цис» представляє замісники на одній і тій же стороні подвійного зв'язку, і «транс» представляє замісники на протилежних сторонах подвійного зв'язку. Розташування замісників навколо карбоциклічного кільця може також визначатися як «цис» або «транс», термін «цис» представляє замісники на одній і тій же стороні площини кільця, і термін «транс» представляє замісники на протилежних сторонах площини кільця. Суміші сполук, у яких замісники розташовані як на одній і тій же, так і на протилежних сторонах площини кільця, визначають «цис/транс».

«Енантіомери» являють собою пари стереоізомерів, які є не накладаними один на одного дзеркальними відображеннями один одного. Суміш пари енантіомерів у будь-якій пропорції може бути відома як «рацемічна» суміш. Термін «(±)» використаний для визначення рацемічної суміші у відповідних випадках. «Діастереоізомери» являють собою стереоізомери, які мають щонайменше два асиметричні атоми, але які не є дзеркальними відображеннями один одного. Абсолютна стереохімія може бути визначена відповідно до системи Cahn-Ingold-Prelog RS. Коли сполука являє собою енантіомер, стереохімія на кожному хіральному вуглеці може бути визначена як R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть визначатися як (+) або (-) залежно від напрямку (право- або лівообертальний), у якому вони відхиляють площину поляризованого світла при довжині хвилі D-лінії натрію. Деякі зі сполук, описаних тут, містять один або кілька центрів асиметрії і можуть у такий спосіб давати початок енантіомерам, діастереомерам і іншим стереоізомерним формам, що можуть бути визначені, з погляду абсолютної стереохімії на кожному асиметричному атомі, як (R) або (S). Хімічні сполуки, фармацевтичні композиції і способи за винаходом включають усі такі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично по суті чисті форми і проміжні суміші. Оптично активні (R) і (S) ізомери можуть бути отримані, наприклад, з використанням хіральних синтонів або хіральних реактивів, або розділені з використанням звичайних методів.

«Енантіомерний надлишок» або «% енантіомерного надлишку» композиції може бути обчислений з використанням рівняння, показаного нижче. У прикладі, показаному нижче, композиція містить 90% одного енантіомера, наприклад, енантіомера S, і 10% іншого енантіомера, наприклад, енантіомера R.

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

Таким чином, композиція, що містить 90% одного енантіомера і 10% іншого енантіомера, як говорять, має енантіомерний надлишок 80%. Деякі композиції, описані тут, містять енантіомерний надлишок щонайменше приблизно 1%, приблизно 5%, приблизно 10%, приблизно 20%, приблизно 30%, приблизно 40%, приблизно 50%, приблизно 75%, приблизно 90%, приблизно 95% або приблизно 99% енантіомера S. Іншими словами, композиції містять енантіомерний надлишок енантіомера S відносно енантіомера R. В інших варіантах здійснення деякі композиції, описані тут, містять енантіомерний надлишок щонайменше приблизно 1%, приблизно 5%, приблизно 10%, приблизно 20%, приблизно 30%, приблизно 40%, приблизно 50%, приблизно 75%, приблизно 90%, приблизно 95% або приблизно 99% енантіомера R. Іншими словами, композиції містять енантіомерний надлишок енантіомера R відносно енантіомера S.

Наприклад, ізомер/енантіомер, у деяких варіантах здійснення, може по суті не містити відповідного енантіомера і може також згадуватися як «оптично збагачений», «енантіомерно збагачений», «енантіомерно чистий» і «нерацемічний», як використовується тут взаємозамінно. Ці терміни стосуються композицій, у яких кількість одного енантіомера більша, ніж кількість цього енантіомера в контрольній суміші рацемічної композиції (наприклад, більше ніж 1:1 по масі). Наприклад, енантіомерно збагачений препарат енантіомера S означає препарат сполуки, що має більше ніж приблизно 50 ваг. % енантіомера S відносно загальної маси препарату (наприклад, загальної маси ізомерів S і R). Наприклад, щонайменше приблизно 75 ваг. %, наприклад, щонайменше приблизно 80 ваг. %. У деяких варіантах здійснення збагачення може бути набагато більше ніж приблизно 80 ваг. %, забезпечуючи «по суті енантіомерно збагачений», «по суті енантіомерно чистий» або «по суті нерацемічний» препарат, що стосується одержань композицій, що мають щонайменше приблизно 85 ваг. % одного енантіомера відносно загальної маси препарату, наприклад, щонайменше приблизно 90 ваг. %, і також наприклад, щонайменше приблизно 95 ваг. %. У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом складається щонайменше з приблизно 90 ваг. % одного енантіомера. В інших варіантах здійснення сполука складена щонайменше з приблизно 95%, приблизно 98% або приблизно 99 ваг. % одного енантіомера.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою рацемічну суміш (S)- і (R)-ізомерів. В інших варіантах здійснення винахід стосується суміші сполук, у якій окремі сполуки суміші існують переважно в (S)- або (R)-ізомерній конфігурації. Наприклад, у деяких варіантах здійснення, суміш сполук має (S)-енантіомерний надлишок більше ніж приблизно 10%, більше ніж приблизно 20%, більше ніж приблизно 30%, більше ніж приблизно 40%, більше ніж приблизно 50%, більше ніж приблизно 55%, більше ніж приблизно 60%, більше ніж приблизно 65%, більше ніж приблизно 70%, більше ніж приблизно 75%, більше ніж приблизно 80 %, більше ніж приблизно 85%, більше ніж приблизно 90%, більше ніж приблизно 95%, більше ніж приблизно 96%, більше ніж приблизно 97%, більше ніж приблизно 98% або більше ніж приблизно 99%. У деяких варіантах здійснення суміш сполук має (S)-енантіомерний надлишок приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65%, приблизно 70%, приблизно 75%, приблизно 80%, приблизно 85%, приблизно 90%, приблизно 95%, приблизно 96%, приблизно 97%, приблизно 98%, приблизно 99% або приблизно 99,5% або більше. У деяких варіантах здійснення суміш сполук має (S)-енантіомерний надлишок від приблизно 55% до приблизно 99,5%, від приблизно 60% до приблизно 99,5%, від приблизно 65% до приблизно 99,5%, від приблизно 70% до приблизно 99,5%, від приблизно 75% до приблизно 99,5%, від приблизно 80% до приблизно 99,5%, від приблизно 85% до приблизно 99,5%, від приблизно 90% до приблизно 99,5%, від приблизно 95% до приблизно 99,5%, від приблизно 96% до приблизно 99,5%, від приблизно 97% до приблизно 99,5%, від приблизно 98% до приблизно 99,5% або від приблизно 99% до приблизно 99,5%, або більше ніж приблизно 99,5%.

В інших варіантах здійснення суміш сполук має (R)-енантіомерний надлишок більше ніж приблизно 10%, більше ніж приблизно 20%, більше ніж приблизно 30%, більше ніж приблизно 40%, більше ніж приблизно 50%, більше ніж приблизно 55%, більше ніж приблизно 60%, більше ніж приблизно 65%, більше ніж приблизно 70%, більше ніж приблизно 75%, більше ніж приблизно 80%, більш чим приблизно 85%, більше ніж приблизно 90%, більше ніж приблизно 95%, більше ніж приблизно 96%, більше ніж приблизно 97%, більше ніж приблизно 98% або більше ніж приблизно 99%. У деяких варіантах здійснення суміш сполук має (R)-енантіомерний надлишок приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65%, приблизно 70%, приблизно 75%, приблизно 80%, приблизно 85%, приблизно 90%, приблизно 95%, приблизно 96%, приблизно 97%, приблизно 98%, приблизно 99% або приблизно 99,5% або більше. У деяких варіантах здійснення суміш сполук має (R)-енантіомерний надлишок від приблизно 55% до приблизно 99,5%, від приблизно 60% до приблизно 99,5%, від приблизно 65% до приблизно 99,5%, від приблизно 70% до приблизно 99,5%, від приблизно 75% до приблизно 99,5%, від приблизно 80% до приблизно 99,5%, від приблизно 85% до приблизно 99,5%, від приблизно 90% до приблизно 99,5%, від приблизно 95% до приблизно 99,5%, від приблизно 96% до приблизно 99,5%, від приблизно 97% до приблизно 99,5%, від приблизно 98% до приблизно 99,5% або від приблизно 99% до приблизно 99,5%, або більше ніж приблизно 99,5%.

В інших варіантах здійснення суміш сполук містить ідентичні хімічні сполуки за винятком їхніх стереохімічних орієнтацій, а саме, (S)- або (R)-ізомери. Наприклад, якщо сполука, розкрита тут, має ланку -CH(R)-, і R не позначає водень, то -CH(R)- знаходиться в (S)- або (R)-стереохімічній орієнтації для кожної з ідентичних хімічних сполук (тобто, (S)- або (R)-стереоізомери). У деяких варіантах здійснення суміш ідентичних хімічних сполук (тобто, суміш стереоізомерів) є рацемічною сумішшю (S)- і (R)-ізомерів. В іншому варіанті здійснення суміш ідентичних хімічних сполук (тобто, суміш стереоізомерів) містить переважно (S)-ізомер або переважно (R)-ізомер. Наприклад, у деяких варіантах здійснення, (S)-ізомер у суміші ідентичних хімічних сполук (тобто суміші стереоізомерів) є присутнім у кількості приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65%, приблизно 70%, приблизно 75%, приблизно 80%, приблизно 85%, приблизно 90%, приблизно 95%, приблизно 96%, приблизно 97%, приблизно 98%, приблизно 99% або приблизно 99,5 ваг. % або більше, відносно загальної маси суміші (S)- і (R)-ізомерів. У деяких варіантах здійснення, (S)-ізомер у суміші ідентичних хімічних сполук (тобто суміші стереоізомерів) є присутнім у (S)-енантіомерному надлишку від приблизно 10% до приблизно 99,5%, від приблизно 20% до приблизно 99,5%, від приблизно 30% до приблизно 99,5%, від приблизно 40% до приблизно 99,5%, від приблизно 50% до приблизно 99,5%, від приблизно 55% до приблизно 99,5%, від приблизно 60% до приблизно 99,5%, від приблизно 65% до приблизно 99,5%, від приблизно 70% до приблизно 99,5%, від приблизно 75% до приблизно 99,5%, від приблизно 80% до приблизно 99,5%, від приблизно 85% до приблизно 99,5%, від приблизно 90% до приблизно 99,5%, від приблизно 95% до приблизно 99,5%, від приблизно 96% до приблизно 99,5%, від приблизно 97% до приблизно 99,5%, від приблизно 98% до приблизно 99,5% або від приблизно 99% до приблизно 99,5%, або більше ніж приблизно 99,5%.

В інших варіантах здійснення (R)-ізомер у суміші ідентичних хімічних сполук (тобто, суміші стереоізомерів) є присутнім у кількості приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65%, приблизно 70%, приблизно 75%, приблизно 80%, приблизно 85%, приблизно 90%, приблизно 95%, приблизно 96%, приблизно 97%, приблизно 98%, приблизно 99% або приблизно 99,5 ваг. % або більше відносно загальної маси суміші (S)- і (R)-ізомерів. У деяких варіантах здійснення, (R)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук (тобто суміші стереоізомерів) є присутнім у (R)-енантіомерному надлишку від приблизно 10% до приблизно 99,5%, від приблизно 20% до приблизно 99,5%, від приблизно 30% до приблизно 99,5%, від приблизно 40% до приблизно 99,5%, від приблизно 50% до приблизно 99,5%, від приблизно 55% до приблизно 99,5%, від приблизно 60% до приблизно 99,5%, від приблизно 65% до приблизно 99,5%, від приблизно 70% до приблизно 99,5%, від приблизно 75% до приблизно 99,5%, від приблизно 80% до приблизно 99,5%, від приблизно 85% до приблизно 99,5%, від приблизно 90% до приблизно 99,5%, від приблизно 95% до приблизно 99,5%, від приблизно 96% до приблизно 99,5%, від приблизно 97% до приблизно 99,5%, від приблизно 98% до приблизно 99,5% або від приблизно 99% до приблизно 99,5%, або більше ніж приблизно 99,5%.

Енантіомери можуть бути виділені з рацемічних сумішей будь-яким способом, відомим фахівцю, включаючи хіральну вискоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), формування і кристалізацію хіральних солей, або отримані асиметричними синтезами. Див, наприклад, Енантіомери, Racemates and Resolutions (Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Stereochemistry of Carbon Compounds (E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962); і Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятна форма являє собою таутомер. У рамках винаходу, термін «таутомер» є типом ізомеру, що включає дві або більше взаємоперетворювальні сполуки, наступні щонайменше з однієї формальної міграції атома водню і щонайменше однієї зміни у валентності (наприклад, перетворення простого зв'язку в подвійний зв'язок, потрійного зв'язку в подвійний зв'язок або потрійного зв'язку в простий зв'язок, або навпаки). «Таутомеризація» включає прототропну таутомеризацію або таутомеризацію зі зрушенням протона, що вважається підрозділом кислотно-основної хімії. «Прототропна таутомеризація» або «таутомеризація зі зрушенням протону» включають міграцію протона, супроводжувану змінами в порядковому розташуванні зв'язків. Точне відношення таутомерів залежить від декількох факторів, включаючи температуру, розчинник і рН. Якщо таутомеризація можлива (наприклад, у розчині), може бути досягнута хімічна рівновага таутомерів. Таутомеризація (тобто реакція, що приводить до таутомерної пари) може каталізуватися кислотою або основою або може протікати без дії або присутності зовнішнього агента. Приклади таутомеризацій включають, але не обмежені ними, таутомеризації кето-енол; амід-імід; лактам-лактим; енамін-імін; і енамін-(інший) енамін. Окремим прикладом кето-енольної таутомеризації є взаємне перетворення таутомерів пентан-2,4-діона і 4-гідроксипент-3-ен-2-ону. Іншим прикладом таутомеризації є фенол-кетонна таутомеризація. Окремим прикладом фенол-кетонної таутомеризації є взаємне перетворення таутомерів піридин-4-олу і піридин-4(1H)-ону.

Якщо не вказане інше, структури, зображені тут, також включають сполуки, що відрізняються тільки в присутності одного або більше ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають структури за винаходом, за винятком заміни або збагачення водню дейтерієм або тритієм на одному або більше атомах у молекулі або заміни або збагачення вуглецю ^{13}C або ^{14}C на одному або більше атомах у молекулі, у рамках цього розкриття. В одному варіанті здійснення винахід стосується ізотопно мічених сполук, що мають один або кілька атомів водню, заміненіх або збагачених дейтерієм. В одному варіанті здійснення винахід стосується ізотопно мічених сполук, що мають один або кілька атомів водню, заміненіх або збагачених тритієм. В одному варіанті здійснення винахід стосується ізотопно мічених сполук, що мають один або кілька атомів вуглецю, заміненіх або збагачених ^{13}C . В одному варіанті здійснення винахід стосується ізотопно мічених сполук, що мають один або кілька атомів вуглецю, заміненіх або збагачених ^{14}C .

Розкриття також охоплює ізотопно мічені сполуки, які ідентичні описаними тут, за винятком того, що один або кілька атомів замінені атомом, що має атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, знаходяться звичайно в природі. Приклади ізотопів, що можуть бути включені в розкриті сполуки, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як, наприклад, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Деякі ізотопно мічені розкриті сполуки (наприклад, мічені ^3H і/або ^{14}C) можуть бути використані в тестах розподілу сполуки і/або субстрату в тканині. Ізотопи тритій

(тобто, ^3H) і вуглець 14 (тобто, ^{14}C) можуть забезпечити простоту одержання і легкість у детекції. Далі, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може надати визначені терапевтичні переваги, наступні з більшої метаболічної стабільності (наприклад, збільшеного періоду напівжиття *in vivo* або знижених вимог до дозування). ізотопно мічені розкриті сполуки можуть звичайно бути отримані заміною ізотопно міченим реактивом ізотопно не міченого реактиву. У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук, які можуть також містити неприродні пропорції атомних ізотопів в одному або більше атомах, що складають такі сполуки. Всі ізотопні зміни сполук, як розкрито тут, радіоактивні або ні, знаходяться в рамках даного розкриття.

“Фармавцетично прийнятний носій” або “фармавцетично прийнятний ексципієнт” включають будь-які і всі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові агенти, ізотонічні й сповільнюючі абсорбцію агенти, і т. п. Використання таких середовищ і агентів для фармавцетично активних агентів відоме в даній галузі техніки. За винятком випадків, коли стандартне середовище або агент несумісний(е) з активним інгредієнтом, їхнє використання в терапевтичних композиціях, як розкрито тут, може бути розглянуто. Додаткові активні інгредієнти можуть також бути включені у фармацевтичні композиції.

Визначення специфічних функціональних груп і хімічних термінів описані більш докладно нижче. Хімічні елементи визначені відповідно до Періодичної Таблиці Елементів, версії CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th ed., на звороті обкладинки, і специфічні функціональні групи звичайно визначають, як описано там. Крім того, загальні принципи органічної хімії, а також специфічної функціональної групи і реактивність, описані в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; і Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Коли перерахований діапазон значень, він охоплює кожне значення і кожен піддіапазон у межах діапазону. Наприклад, “ C_{1-6} алкіл” охоплює C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} і C_{5-6} алкіл.

«Алкіл» стосується вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається винятково з атомів вуглецю й атомів водню, не містить ненасиченості, має, у деяких варіантах здійснення, від одного до десяти атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_{10} алкіл). Прямий або прямий алкіл стосується алкілу без відгалужень, наприклад, метилу, етилу, н-пропілу. Щораз, коли він з'являється тут, числовий діапазон, такий як «1-10», стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад, “1-10 атомів вуглецю” означають, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю і т. д., аж до 10 атомів вуглецю включно, хоча дійсне визначення також стосується терміна «алкіл», де ніякий числовий діапазон не визначений. У деяких варіантах здійснення алкілом є C_1 - C_6 алкільна група. У деяких варіантах здійснення алкільні групи мають 1-10, 1-6, 1-4 або 1-3 атома вуглецю. Представники насичених алкілів із прямим ланцюгом, включають, але не обмежені ними, -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил; у той час як насичені розгалужені алкіли включають, але не обмежені ними, -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил і т. п. Алкіл приєднаний до батьківської молекули одинарним зв'язком. Якщо в описі не вказана інше, алкільна група може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амідно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

«Пергалогеналкіл» стосується алкільної групи, у якій всі атоми водню були замінені галогеном, вибраним із фтору, хлору, бромі і йоду. У деяких варіантах здійснення всі атоми водню замінені фтором. У деяких варіантах здійснення всі атоми водню замінені хлором. Приклади пергалогеналкільних груп включають $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CFCl}_2$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$ і

т. п. «Галогеналкіл» стосується алкільної групи, у якій один або більше атомів водню були замінені галогеном, незалежно вибраним із фтору, хлору, бром у йоду.

«Алкіл-циклоалкіл» стосується -(алкіл)циклоалкільного радикала, де алкіл і циклоалкіл є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для алкілу і циклоалкілу, відповідно. «Алкіл-циклоалкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через алкільну групу. Терміни «алкеніл-циклоалкіл» і «алкініл-циклоалкіл» відбивають приведений вище опис «алкіл-циклоалкілу», у якому термін «алкіл» замінений «алкенілом» або «алкінілом», відповідно, і «алкеніл» або «алкініл» є такими, як описані тут.

«Алкіларил» стосується -(алкіл)арильного радикала, де арил і алкіл є такими, як розкрито тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для арилу й алкілу, відповідно. «Алкіларил» приєднаний до батьківської молекулярної структури через алкільну групу. Терміни “-(алкеніл)арил” і “-(алкініл)арил” відбивають приведений вище опис “-(алкіл)арилу”, у якому термін «алкіл» замінений «алкенілом» або «алкінілом», відповідно, і «алкеніл» або «алкініл» є такими, як описані тут.

«Алкіл-гетероарил» стосується -(алкіл)гетероарильного радикала, де гетероарил і алкіл є такими, як розкрито тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероарилу й алкілу, відповідно. «Алкіл-гетероарил» приєднаний до батьківської молекулярної структури через алкільну групу. Терміни “-(алкеніл)гетероарил” і “-(алкініл)гетероарил” відбивають приведений вище опис “-(алкіл)гетероарилу”, у якому термін «алкіл» замінений «алкенілом» або «алкінілом», відповідно, і «алкеніл» або «алкініл» є такими, як описані тут.

«Алкіл-гетероцикліл» стосується -(алкіл)гетероциклільного радикала, де алкіл і гетероцикліл є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероциклілу й алкілу, відповідно. «Алкіл-гетероцикліл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через алкільну групу. Терміни “-(алкеніл)гетероцикліл” і “-(алкініл)гетероцикліл” відбивають приведений вище опис “-(алкіл)гетероциклілу”, у якому термін «алкіл» замінений «алкенілом» або «алкінілом», відповідно, і «алкеніл» або «алкініл» є такими, як описані тут.

«Алкеніл» стосується групи вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається винятково з атомів вуглецю й атомів водню, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, і в деяких варіантах здійснення, що має від двох до десяти атомів вуглецю (тобто, C₂-C₁₀ алкеніл). Щораз, коли він з'являється тут, числовий діапазон, такий як «2-10», стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад, “2-10 атомів вуглецю” означають, що алкенільна група може складатися з 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю і т. д., до 10 атомів вуглецю включно. У деяких варіантах здійснення алкеніл включає від двох до восьми атомів вуглецю. В інших варіантах здійснення алкеніл включає від двох до п'яти атомів вуглецю (наприклад, C₂-C₅ алкеніл). Алкеніл приєднаний до батьківської молекулярної структури одинарним зв'язком, наприклад, етеніл (тобто, вініл), проп-1-еніл (тобто, аліл), бут-1-еніл, пент-1-еніл, пента-1,4-дієніл і т. п. Один або більше подвійних зв'язків вуглець-вуглець можуть бути внутрішніми (така як у 2-бутенілі) або кінцевими (така як у 1-бутенілі). Приклади C₂₋₄ алкенільних груп включають етеніл (C₂), 1-пропеніл (C₃), 2-пропеніл (C₃), 1-бутеніл (C₄), 2-бутеніл (C₄), бута-дієніл (C₄) і т. п. Приклади C₂₋₆ алкенільних груп включають вищезгадані C₂₋₄ алкенільні групи, а також пентеніл (C₅), пента-дієніл (C₅), гексеніл (C₆) і т. п. Додаткові приклади алкенілу включають гептеніл (C₇), октеніл (C₈), октатриєніл (C₈) і т. п. Якщо в описі не вказана інше, алкенільна група може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (де t=1 або 2), -S(O)_tOR^a (де t=1 або 2), -S(O)_t(R^a)₂ (де t=1 або 2) або -O-P(=O)(OR^a)₂, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

«Алкініл» стосується групи вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається винятково з атомів вуглецю й атомів водню, що містить щонайменше один

потрійний зв'язок, який має, у деяких варіантах здійснення, від двох до десяти атомів вуглецю (тобто, C_2-C_{10} алкініл). Щораз, коли він з'являється тут, числовий діапазон, такий як «2-10», стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад, «2-10 атомів вуглецю» означають, що алкінільна група може складатися з 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю і т. д., до 10 атомів вуглецю включно. У деяких варіантах здійснення алкініл включає від двох до восьми атомів вуглецю. В інших варіантах здійснення алкініл має від двох до п'яти атомів вуглецю (наприклад, C_2-C_5 алкініл). Алкініл приєднаний до батьківської молекулярної структури одинарним зв'язком, наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і т. п. Якщо в описі не вказана інше, алкінільна група може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t=1$ або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де $t=1$ або 2), $-S(O)_t(R^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

Термін «алкокси» стосується групи $-O$ -алкіл (у деяких варіантах здійснення, що включає від 1 до 10 атомів вуглецю), із прямою, розгалуженою, циклічною конфігурацією і їхніми комбінаціями, приєднаної до батьківської молекулярної структури через атом кисню. Приклади включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, циклопропілокси, циклогексилокси і т. п. «Нижчий алкокси» стосується алкоксигруп, що містить від одного до шести атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення C_1-C_4 алкокси позначає алкоксигрупу, що охоплює алкіли як із прямим, так і з розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо в описі не вказане інше, алкоксигрупа може бути в разі потреби заміщена одним або декількома замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t=1$ або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де $t=1$ або 2), $-S(O)_t(R^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут. Терміни «алкенокси» і «алкінокси» відбивають приведений вище опис «алкокси», у якому приставка «алк» замінена на «алкен» або «алкін», відповідно, і батьківські терміни «алкенілу» або «алкінілу» є такими, як описані тут.

Термін «алкоксикарбоніл» стосується групи формули (алкокси)($C=O$)-, приєднаної до батьківської молекулярної структури через вуглець карбонільної групи (у деяких варіантах здійснення, що має від 1 до 10 атомів вуглецю). У такий спосіб C_1-C_6 алкоксикарбонільна група включає алкоксигрупу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, приєднану через атом кисню до карбонільного лінкера. Позначення C_1-C_6 не включає вуглець карбонільної групи в числі атомів. «Нижчий алкоксикарбоніл» стосується алкоксикарбонільної групи, у якій алкільна частина алкоксигрупи є нижчою алкільною групою. У деяких варіантах здійснення C_1-C_4 алкоксикарбоніл включає алкоксигрупу, що охоплює алкоксигрупи як із прямим, так і з розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо в описі не вказана інше, алкоксикарбонільна група може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t=1$ або 2),

-S(O)_tOR^a (де t=1 або 2), -S(O)_t(R^a)₂ (де t=1 або 2) або -O-P(=O)(OR^a)₂, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут. Терміни «алкеноксикарбоніл» і «алкіноксикарбоніл» відбивають приведений вище опис «алкоксикарбонілу», у якому приставка «алк» замінена на «алкен» або «алкін», відповідно, і батьківські терміни «алкенілу» або «алкінілу» є такими, як описані тут.

«Ацил» стосується груп R-C(O)-, таким як, але не обмежуючись ними, H, (алкіл)-C(O)-, (алкеніл)-C(O)-, (алкініл)-C(O)-, (арил)-C(O)-, (циклоалкіл)-C(O)-, (гетероарил)-C(O)-, (гетероалкіл)-C(O)- і (гетероциклоалкіл)-C(O)-, причому ця група приєднана до батьківської молекулярної структури через карбонільну функціональну групу. У деяких варіантах здійснення винахід стосується C₁-C₁₀ ацильного радикала, що стосується загальної кількості атомів у ланцюзі або в кільці, наприклад, алкільна, алкенільна, алкінільна, арильна, циклогексильна, гетероарильна або гетероциклоалкільна частина плюс карбонільний вуглець ацилу. Наприклад, C₄-ацил має три інші атоми кільця або ланцюга плюс карбоніл. Якщо радикал R являє собою гетероарил або гетероциклоалкіл, гетероатоми кільця або ланцюга враховуються в загальному числі атомів ланцюга або кільця. Якщо в описі не вказане інше, «R» ацилоксигрупи може бути в разі потреби заміщений одним або декількома замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (де t=1 або 2), -S(O)_tOR^a (де t=1 або 2), -S(O)_t(R^a)₂ (де t=1 або 2) або -O-P(=O)(OR^a)₂, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

«Ацилокси» стосується радикала R(C=O)O-, у якому «R» може позначати H, алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, циклогексил, гетероарил або гетероциклоалкіл, що є такими, як описані тут. Ацилоксигрупа приєднана до батьківської молекулярної структури через кисневу функціональну групу. У деяких варіантах здійснення ацилоксигрупа являє собою C₁-C₄ ацилоксирадикал, що стосується загального числа атомів ланцюга або кільця алкільної, алкенільної, алкінільної, арильної, циклогексильної, гетероарильної або гетероциклоалкільної частини ацилоксигрупи плюс карбонільний вуглець ацилу, наприклад, C₄-ацилокси має три інші атоми кільця або ланцюга плюс карбоніл. Якщо радикал R являє собою гетероарил або гетероциклоалкіл, гетероатоми кільця або ланцюга враховуються в загальному числі атомів ланцюга або кільця. Якщо в описі не вказане інше, «R» ацилоксигрупи може бути в разі потреби заміщений одним або декількома замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (де t=1 або 2), -S(O)_tOR^a (де t=1 або 2), -S(O)_t(R^a)₂ (де t=1 або 2) або -O-P(=O)(OR^a)₂, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

«Аміно» або «амін» стосуються групи радикала -N(R^b)₂, -N(R^b)R^b- або -R^b(R^b)R^b-, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєданого через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєданого через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєданого через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, кожна з цих груп може бути сама в разі потреби заміщена, як описано тут. Коли група -N(R^b)₂ має два R^b, відмінних від водню, вони можуть разом з атомом азоту утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членне кільце. Наприклад, -N(R^b)₂ включає, але не обмежений ними, 1-піролідиніл і 4-морфолініл. Якщо в описі не вказане інше, аміногрупа може бути в разі потреби заміщена

одним або декількома замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

Терміни «амін» і «аміно» можуть також стосуватися N-оксидів груп $-\text{N}^+(\text{H})(\text{R}^a)\text{O}^-$ і $-\text{N}^+(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{O}^-$, де R^a є таким, як описаний вище, де N-оксид приєднаний до батьківської молекулярної структури через атом N. N-оксиди можуть бути отримані обробкою відповідної аміногрупи, наприклад, пероксидом водню або м-хлорпероксибензойною кислотою. Фахівець знайомий з умовами реакції для здійснення N-окиснення.

«Амід» або «амід» стосуються хімічної групи з формулою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ або $-\text{NR}^b(\text{O})\text{R}^b$, де R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут. У деяких варіантах здійснення, амід або амідний радикал являє собою $\text{C}_1\text{-C}_4$ амід або амідний радикал, що включає карбоніл амиду в загальному числі атомів вуглецю в радикалі. Коли $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ має два R^b , відмінних від водню, вони можуть разом з атомом азоту утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членне кільце. Наприклад, частина $\text{N}(\text{R}^b)_2$ радикала $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ включає, але не обмежена ними, 1-піролідініл і 4-морфолініл. Якщо в описі не вказане інше, амідогрупа R^b може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

Термін «амід» або «амід» включають такі амінокислотної або пептидної молекули. Будь-який амін, гідрокси або карбоксильний бічний ланцюг у сполуках, описаних тут, може бути перетворений в амідну групу. Процедури і специфічні групи для одержання таких амідів відомі фахівцю і можуть легко бути знайдені в довідкових джерелах, таких як Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 2006, що повністю включений у даний опис шляхом посилання.

«Амідіно» стосується радикалів $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{C}(=\text{NR}^b)-\text{R}^b$ і $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{C}(=\text{NR}^b)-$, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут.

«Арил» стосується радикала з числом кільцевих атомів від шести до чотирнадцяти (наприклад, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ або $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), що має щонайменше одне карбоциклічне кільце, яке має кон'юговану систему пі-електронів, яка є ароматичною (наприклад, що має 6, 10 або 14 π електронів, спільних для циклічної системи) (наприклад, феніл, флуореніл і нафтил). В одному варіанті здійснення двовалентні радикали, які сформовані з заміщених похідних бензолу і мають вільні валентності у кільцевих атомах, називають заміщеними феніленовими радикалами. В інших варіантах здійснення двовалентні радикали, отримані з одновалентних моноциклічних або поліциклічних вуглеводневих радикалів, назви яких закінчуються на «-іл», у

результаті видалення одного атома водню з атома вуглецю з вільною валентністю, називають, додаючи «-іден» до назви відповідного одновалентного радикала, наприклад, нафтильну групу з двома точками приєднання називають нафтиліден. Щораз, коли він з'являється тут, числовий діапазон, такий як «6-10 арил», стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад, «6-10 кільцевих атомів» означають, що арильна група може складатися з 6 кільцевих атомів, 7 кільцевих атомів і т. д., до 10 кільцевих атомів включно. Цей термін включає моноциклічні або поліциклічні конденсовані кільцеві (тобто, кільця, які мають загальні суміжні пари кільцевих атомів) групи. Якщо в описі не вказана інше, арильна група може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут. В одному варіанті здійснення, якщо не вказане інше, «арил» також включає кільцеві системи, у яких арильне кільце, як визначено вище, конденсоване з однією або більше циклоалкільними або гетероциклільними групами, причому точка приєднання до батьківської молекулярної структури знаходиться на арильному кільці.

«Аралкіл» або «арилалкіл» стосуються радикала (арил)алкіл-, де арил і алкіл є такими, як розкрито тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для арилу й алкілу, відповідно. «Аралкіл» або «арилалкіл» приєднані до батьківської молекулярної структури через алкільну групу. Терміни «аралкеніл/арилалкеніл» і «аралкініл/арилалкініл» відбивають вищезгаданий опис «аралкілу/арилалкілу», у якому «алкіл» замінений «алкенілом» або «алкінілом», відповідно, і терміни «алкеніл» або «алкініл» є такими, як описані тут.

«Азид» стосується радикала $-\text{N}_3$.

«Карбамат» стосується будь-якого з наступних радикалів: $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ і $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^b$, причому кожен R^b незалежно вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут.

«Карбонат» стосується радикала $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ або $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}$, де R може позначати водень, алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, циклогексил, гетероарил або гетероциклоалкіл, що є такими, як описані тут.

«Карбоніл» стосується радикала $-(\text{C}=\text{O})-$.

«Карбоксальдегід» стосується радикала $-(\text{C}=\text{O})\text{H}$.

«Карбоксил» стосується радикала $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$.

«Ціано» стосується радикала $-\text{CN}$.

«Циклоалкіл», або альтернативно, «карбоцикліл», стосується моноциклічного або поліциклічного радикала, що містить тільки вуглець і водень і може бути насиченим або частково ненасиченим. Частково ненасичені циклоалкільні групи можна назвати «циклоалкеніл», якщо карбоцикліл містить щонайменше один подвійний зв'язок, або «циклоалкініл», якщо карбоцикліл містить щонайменше один потрійний зв'язок. Циклоалкільні групи включають групи, що мають від 3 до 10 кільцевих атомів (наприклад, C_3 - C_{10} циклоалкіл). Щораз, коли він з'являється тут, числовий діапазон, такий як «3-10», стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад, «3-10 атомів вуглецю» означають, що циклоалкільна група може складатися з 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю, 5 атомів вуглецю і т. д., до 10 атомів вуглецю включно. Термін «циклоалкіл» також включає з'єднані містчковим зв'язком і спіро-конденсовані циклічні структури, що містять гетероатоми. Цей термін також включає моноциклічні або поліциклічні конденсовані кільцеві (тобто, кільця, що мають загальні суміжні пари кільцевих атомів) групи. У деяких варіантах здійснення він являє собою C_3 - C_8 циклоалкільний радикал. У деяких варіантах здійснення він являє собою C_3 - C_5 циклоалкільний радикал. Ілюстративні приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежені ними,

наступні групи: C_{3-6} карбоциклільні групи включають, без обмеження, циклопропіл (C_3), циклобутил (C_4), циклопентил (C_5), циклопентеніл (C_5), циклогексил (C_6), циклогексеніл (C_6), циклогекса-дієніл (C_6) і т. п. Приклади C_{3-8} карбоциклільних груп включають вищезгадані C_{3-6} карбоциклільні групи, а також циклогептил (C_7), циклогепта-дієніл (C_7), циклогептатриєніл (C_7), циклооктил (C_8), біцикло[2,2,1]гептаніл, біцикло[2,2,2]октаніл і т. п. Приклади C_{3-10} карбоциклільних груп включають вищезгадані C_{3-8} карбоциклільні групи, а також октагідро-1H-інденіл, декагідронафталеніл, спіро[4,5]деканіл і т. п. Якщо в описі не вказана інше, циклоалкільна група може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут. В одному варіанті здійснення, якщо не вказане інше, «циклоалкіл» або «карбоцикліл» також включають кільцеві системи, у яких циклоалкільне або карбоциклільне кільце, як визначено вище, конденсоване з одним або більше арильними або гетероарильними групами, причому точка приєднання до батьківської молекулярної структури знаходиться на карбоциклільному або циклоалкільному кільці.

«Циклоалкіл-алкіл» стосується радикала $-(\text{циклоалкіл})\text{алкіл}$, де циклоалкіл і алкіл є такими, як розкрито тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для циклоалкілу й алкілу, відповідно. «Циклоалкіл-алкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через циклоалкільну групу. Терміни «циклоалкіл-алкеніл» і «циклоалкіл-алкініл» відбивають вищезгаданий опис «циклоалкіл-алкілу», у якому термін «алкіл» замінений «алкенілом» або «алкінілом», відповідно, і «алкеніл» або «алкініл» є такими, як описані тут.

«Циклоалкіл-гетероциклоалкіл» стосується радикала $-(\text{циклоалкіл})\text{гетероциклілалкіл}$, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероциклоалкілу і циклоалкілу, відповідно. «Циклоалкіл-гетероциклоалкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через циклоалкільну групу.

«Циклоалкіл-гетероарил» стосується радикала $-(\text{циклоалкіл})\text{гетероарил}$, де циклоалкіл і гетероарил є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероарилу і циклоалкілу, відповідно. «Циклоалкіл-гетероарил» приєднаний до батьківської молекулярної структури через циклоалкільну групу.

У рамках винаходу, «ковалентний зв'язок» або «прямий зв'язок» стосуються одинарного зв'язку, що з'єднує дві групи.

«Складний ефір» стосується радикала формули $-\text{COOR}$, де R вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєданого через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєданого через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєданого через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу. Будь-який амін, гідрокси або карбоксильний бічний ланцюг у сполуках, описаних тут, може бути етерифікований. Процедури і специфічні групи для одержання таких складних ефірів відомі фахівцю і легко можуть бути знайдені в довідкових джерелах, таких як Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 2006, які повністю включені у даний опис шляхом посилання. Якщо в описі не вказана інше, складнефірна група може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a

незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

«Простий ефір» стосується радикала $-R^b-O-R^b$, де кожен R^b незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут.

«Галоген» або «галогенід» означає фтор, хлор, бром або йод. Терміни «галогеналкіл», «галогеналкеніл», «галогеналкініл» і «галогеналкокси» включають алкільні, алкенільні, алкінільні й алкокси структури, заміщені однією або більше групами галогену або їх комбінаціями. Наприклад, терміни «фторалкіл» і «фторалкокси» включають галогеналкільні і галогеналкоксигрупи, відповідно, у яких галоген являє собою фтор, такі як, але не обмежуючись ними, трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторетил, 1-фторметил-2-фторетил і т. п. Кожна з алкільних, алкенільних, алкінільних і алкоксигруп є такою, як визначено тут, і може бути в разі потреби додатково заміщена, як визначено тут.

«Гетероалкіл», «гетероалкеніл» і «гетероалкініл» включають алкільні, алкенільні й алкінільні радикали, відповідно, які мають один або кілька атомів скелетного ланцюга, вибраних з атома, відмінного від вуглецю, наприклад, кисню, азоту, сірки і фосфору, або їхніх комбінацій. Може бути приведений числовий діапазон, наприклад, C_1 - C_4 гетероалкіл, що стосується довжини всього ланцюга, що у цьому прикладі може мати в довжину до 4 атомів. Наприклад, радикал $-CH_2OCH_2CH_3$ згадується як « C_4 » гетероалкіл, що включає центральний гетероатом в описі довжини ланцюга атомів. Зв'язок з батьківською молекулярною структурою може бути або через гетероатом, або через вуглець у гетероалкільному ланцюгу. Наприклад, N-вмісна гетероалкільна група стосується групи, у якій щонайменше один зі скелетних атомів являє собою атом азоту. Один або більш гетероатомів у гетероалкільному радикалі можуть бути в разі потреби окиснені. Один або більше атомів азоту, якщо вони присутні, можуть також бути в разі потреби кватернізовані. Наприклад, гетероалкіл також включає скелетні ланцюги, заміщені одним або більше замісниками, що являють собою оксиди азоту ($-O-$). Приклади гетероалкільної групи включають, без обмеження, прості ефіри, такі як метоксіетаніл ($-CH_2CH_2OCH_3$), етоксиметаніл ($-CH_2OCH_2CH_3$), (метоксиметокси)етаніл ($-CH_2CH_2-OCH_2OCH_3$), (метоксиметокси)метаніл ($-CH_2OCH_2OCH_3$) і (метоксіетокси)метаніл ($-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$), і т. п.; аміни, такі як $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ і т. п. Гетероалкільні, гетероалкенільні і гетероалкінільні групи можуть бути, кожна, у разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амідно, іміно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t=1$ або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де $t=1$ або 2), $-S(O)_t(R^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

«Гетероалкіл-арил» стосується $-(\text{гетероалкіл})\text{арильного}$ радикала, де гетероалкіл і арил є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероалкілу й арилу, відповідно. «Гетероалкіл-арил» приєднаний до батьківської молекулярної структури через атом гетероалкільної групи.

«Гетероалкіл-гетероарил» стосується $-(\text{гетероалкіл})\text{гетероарильного}$ радикала, де гетероалкіл і гетероарил є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероалкілу і гетероарилу, відповідно. «Гетероалкіл-гетероарил» приєднаний до батьківської молекулярної структури через атом гетероалкільної групи.

«Гетероалкіл-гетероциклоалкіл» стосується $-(\text{гетероалкіл})\text{гетероциклоалкільного}$ радикала, де гетероалкіл і гетероциклоалкіл є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероалкілу і

гетероциклоалкілу, відповідно. «Гетероалкіл-гетероциклоалкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через атом гетероалкільної групи.

«Гетероалкіл-циклоалкіл» стосується -(гетероалкіл)циклоалкільного радикала, де гетероалкіл і циклоалкіл є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероалкілу і циклоалкілу, відповідно. «Гетероалкіл-циклоалкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через атом гетероалкільної групи.

«Гетероарил», або альтернативно, «гетероароматичний», стосується радикала 5-18-членної, моноциклічної або поліциклічної (наприклад, біциклічної або трициклічної) ароматичної кільцевої системи (наприклад, що має 6, 10 або 14 π електронів, спільних для циклічної системи), що має кільцеві атоми вуглецю і від 1 до 6 кільцевих гетероатомів в ароматичній кільцевій системі, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки («5-18-членний гетероарил»). Гетероарильні поліциклічні кільцеві системи можуть включати один або більш гетероатомів в одному або більше кільцях. Щораз, коли він з'являється тут, числовий діапазон, такий як «5-18», стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад, «5-18 кільцевих атомів» означають, що гетероарильна група може складатися з 5 кільцевих атомів, 6 кільцевих атомів, 7 кільцевих атомів, 8 кільцевих атомів, 9 кільцевих атомів, 10 кільцевих атомів і т. д., до 18 кільцевих атомів включно. В одному варіанті здійснення двовалентні радикали, отримані з одновалентних гетероарильних радикалів, назви яких закінчуються на «-іл» видаленням одного атома водню з атома з вільною валентністю, називають, додаючи «-іден» до назви відповідного одновалентного радикала, наприклад, піридилна група з двома точками приєднання являє собою піридиліден.

Наприклад, N-вмісна «гетероароматична» або «гетероарильна» група стосується ароматичного радикала, у якому щонайменше один зі скелетних кільцевих атомів являє собою атом азоту. Один або більше гетероатомів у гетероарильному радикалі можуть бути в разі потреби окиснені. Один або більше атомів азоту, якщо вони присутні, можуть також бути в разі потреби кватернізовані. Гетероарил також включає кільцеві системи, заміщені одним або більше замісниками, що являють собою оксиди азоту (-O-), такі як піридиніл N-оксиди. Гетероарил приєднаний до батьківської молекулярної структури через будь-який атом кільця.

«Гетероарил» також включає кільцеві системи, у яких гетероарильне кільце, як визначено вище, конденсоване з однією або більше арильними групами, причому точка приєднання до батьківської молекулярної структури знаходиться або на арильному, або на гетероарильному кільці, або в якій гетероарильне кільце, як визначено вище, конденсоване з однією або більше циклоалкільними або гетероциклічними групами, причому точка приєднання до батьківської молекулярної структури знаходиться на гетероарильному кільці. Для поліциклічних гетероарильних груп, у яких одне кільце не містить гетероатом (наприклад, індоліл, хінолініл, карбазоліл і т. п.), точка приєднання до батьківської молекулярної структури може бути або на кільці, що має гетероатом (наприклад, 2-індолілі), або на кільці, що не містить гетероатом (наприклад, 5-індолілі). У деяких варіантах здійснення гетероарильна група являє собою 5-10 членну ароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і від 1 до 4 кільцевих гетероатомів в ароматичній кільцевій системі, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки («5-10-членний гетероарил»). У деяких варіантах здійснення гетероарильна група являє собою 5-8-членну ароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і від 1 до 4 кільцевих гетероатомів в ароматичній кільцевій системі, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки («5-8-членний гетероарил»). У деяких варіантах здійснення гетероарильна група являє собою 5-6-членну ароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і від 1 до 4 кільцевих гетероатомів в ароматичній кільцевій системі, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки («5-6-членний гетероарил»). У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероарил має від 1 до 3 кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню, фосфору і сірки. У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероарил має від 1 до 2 кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню, фосфору і сірки. У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероарил має 1 кільцевий гетероатом, вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки.

Приклади гетероарилів включають, але не обмежені ними, азепініл, акридиніл, бензімідазоліл, бензіндоліл, 1,3-бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензо[d]тіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[b][1,4]діоксепініл, бензо[b][1,4]оксазиніл, 1,4-бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензоксазоліл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензофуразаніл, бензотіазоліл, бензотієніл (бензотіофеніл), бензотієно[3,2-d]піримідиніл, бензотриазоліл,

бензо[4,6]імідазо[1,2a]пиридиніл, карбазоліл, цинолініл, циклопента[d]пиримідиніл, 6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]пиримідиніл, 5,6-дигідро-бензо[h]хіназолініл, 5,6-дигідро-бензо[h]цинолініл, 6,7-дигідро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]піридазиніл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, фураніл, фуразаніл, фураноніл, фуро[3,2c]пиридиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]пиримідиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]піридазиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]пиридиніл, ізотіазоліл, імідазоліл, індазоліл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, ізохіноліл, індолізиніл, ізоксазоліл, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиноніл, оксадіазоліл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксираніл, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагідробензо[h]хіназолініл, 1-феніл-1H-піроліл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пурініл, піраніл, піроліл, піразоліл, піразоло[3,4d]пиримідиніл, піридиніл, піридо[3,2-d]пиримідиніл, піридо[3,4d]пиримідиніл, піразиніл, пиримідиніл, піридазиніл, піроліл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, 5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-d]пиримідиніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]пиримідиніл, 5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,5c]піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіапіраніл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл, тієно[2,3-d]пиримідиніл, тієно[3,2-d]пиримідиніл, тієно[2,3-c]пиридиніл і тіофеніл (тобто, тієніл).

Якщо в описі не вказана інше, гетероарильна група може бути в разі потреби заміщена одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

«Гетероарил-алкіл» стосується -(гетероарил)алкільного радикала, де гетероарил і алкіл є такими, як розкрито тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероарилу й алкілу, відповідно. «Гетероарил-алкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через будь-який атом гетероарильної групи.

«Гетероарил-гетероциклоалкіл» стосується -(гетероарил)гетероциклоалкільного радикала, де гетероарил і гетероциклоалкіл є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероарилу і гетероциклоалкілу, відповідно. «Гетероарил-гетероциклоалкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через атом гетероарильної групи.

«Гетероарил-циклоалкіл» стосується -(гетероарил)циклоалкільного радикала, де гетероарил і циклоалкіл є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероарилу і циклоалкілу, відповідно. «Гетероарил-циклоалкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через атом вуглецю гетероарильної групи.

«Гетероцикліл», «гетероциклоалкіл» або «гетерокарбоцикліл», кожний, стосується будь-якої моноциклічної або поліциклічної групи 3-18-членного неароматичного радикала, що включає щонайменше один кільцевий гетероатом, вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки. Гетероциклільна група може бути моноциклічною, біциклічною, трициклічною або тетрациклічною кільцевою системою, причому поліциклічні кільцеві системи можуть бути конденсованими, з'єднаними містчковим зв'язком або спіро-кільцевою системою. Гетероциклільні поліциклічні кільцеві системи можуть включати один або декілька гетероатомів в одному або більше кільцях. Гетероциклільна група може бути насиченою або частково ненасиченою. Частково ненасичені гетероциклоалкільні групи можна назвати «гетероциклоалкенілом», якщо гетероцикліл містить щонайменше один подвійний зв'язок, або «гетероциклоалкінілом», якщо гетероцикліл містить щонайменше один потрійний зв'язок. Щораз, коли він з'являється тут, числовий діапазон, такий як «5-18», стосується кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад, «5-18 кільцевих атомів» означають, що гетероциклільна група може складатися з 5 кільцевих атомів, 6 кільцевих атомів, 7 кільцевих атомів, 8 кільцевих атомів, 9 кільцевих атомів, 10 кільцевих атомів і т. д., до 18 кільцевих атомів включно. В одному

варіанті здійснення двовалентні радикали, отримані з одновалентних гетероциклічних радикалів, назви яких закінчуються на «-іл», видаленням одного атома водню з атома з вільною валентністю, називають, додаючи «-іден» до назви відповідного одновалентного радикала, наприклад, піперидильна група з двома точками приєднання являє собою піпериділіден.

5 N-вмісна гетероциклічна група стосується неароматичного радикала, у якому щонайменше один з кільцевих атомів являє собою атом азоту. Гетероатом(и) у гетероциклі радикалі може бути в разі потреби окислений. Один або більше атомів азоту, якщо вони присутні, можуть бути в разі потреби кватернізовані. Гетероциклі також включає кільцеві системи, заміщені одним або більше замісниками, що являють собою оксиди азоту (-О-), такими як піперидиніл N-оксиди.

10 Гетероциклі приєднаний до батьківської молекулярної структури через будь-який атом будь-якого кільця(кільце).

«Гетероциклі» також включає кільцеві системи, у яких гетероциклічне кільце, як визначено вище, конденсоване з однією або більше карбоциклічними групами, причому точка приєднання знаходиться або на карбоциклічному, або на гетероциклічному кільці, або кільцеві системи, у яких гетероциклічне кільце, як визначено вище, конденсоване з одним або більше арильними або гетероарильними групами, причому точка приєднання до батьківської молекулярної структури знаходиться на гетероциклічному кільці. У деяких варіантах здійснення гетероциклічна група являє собою 3-10-членну неароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і від 1 до 4 кільцевих гетероатомів, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки («3-10-членний гетероциклі»). У деяких варіантах здійснення гетероциклічна група являє собою 5-8-членну неароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і від 1 до 4 кільцевих гетероатомів, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки («5-8-членний гетероциклі»). У деяких варіантах здійснення гетероциклічна група являє собою 5-6-членну неароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і від 1 до 4 кільцевих гетероатомів, причому кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки («5-6-членний гетероциклі»). У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероциклі має від 1 до 3 кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню, фосфору і сірки. У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероциклі має від 1 до 2 кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню, фосфору і сірки. У деяких варіантах здійснення 5-6-членний гетероциклі має 1 кільцевий гетероатом, вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки.

Приклади 3-членних гетероциклілів, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азиридиніл, оксираніл, тіореніл. Приклади 4-членних гетероциклілів, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азетидиніл, оксетаніл і тіетаніл. Приклади 5-членних гетероциклілів, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, тетрагідрофураніл, дигідро-фураніл, тетрагідротіофеніл, дигідро-тіофеніл, піролідиніл, дигідро-піроліл і піроліл-2,5-діон. Приклади 5-членних гетероциклілів, що містять 2 гетероатоми, включають, без обмеження, діоксоланіл, оксатіоланіл і дитіоланіл. Приклади 5-членних гетероциклілів, які містять 3 гетероатоми, включають, без обмеження, триазолініл, оксадіазолініл і тіадіазолініл. Приклади 6-членних гетероциклільних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, піперидиніл, тетрагідропіраніл, дигідро-піридиніл і тіаніл. Приклади 6-членних гетероциклільних груп, що містять 2 гетероатоми, включають, без обмеження, піперазиніл, морфолініл, дитіаніл, діоксаніл і триазинаніл. Приклади 7-членних гетероциклільних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азепаніл, оксепаніл і тіепаніл. Приклади 8-членних гетероциклільних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азоканіл, оксеканіл і тіоканіл. Приклади біциклічних гетероциклільних груп включають, без обмеження, індолініл, ізоіндолініл, дигідро-бензофураніл, дигідро-бензотієніл, тетрагідробензотієніл, тетрагідробензофураніл, тетрагідроіндоліл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, декагідроізохінолініл, октагідрохроменіл, октагідроізохроменіл, декагідронафтиридиніл, декагідро-1,8-нафтиридиніл, октагідропіроло[3,2-b]пірол, індолініл, фталімідил, нафталімідил, хроманіл, хроменіл, 1H-бензо[e][1,4]діазепініл, 1,4,5,7-тетрагідропірано[3,4-b]піроліл, 5,6 дигідро-4H-фуоро[3,2-b]піроліл, 6,7-дигідро-5H-фуоро[3,2-b]піраніл, 5,7-дигідро-4H-тієно[2,3-c]піраніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 2,3-дигідро-фуоро[2,3-b]піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідрофуоро[3,2-c]піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-b]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,6-нафтиридиніл і т. п.

55 Якщо не вказане інше, гетероциклільні групи можуть бути в разі потреби замінені одним або більше замісниками, що незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, складний ефір, простий ефір, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо,

тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, карбамід, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут.

«Гетероцикліл-алкіл» стосується -(гетероцикліл)алкільного радикала, де гетероцикліл і алкіл є такими, як розкриті тут, і які можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, описаними як прийнятні замісники для гетероциклілу й алкілу, відповідно. «Гетероцикліл-алкіл» приєднаний до батьківської молекулярної структури через будь-який атом гетероциклільної групи. Терміни «гетероцикліл-алкеніл» і «гетероцикліл-алкініл» відбивають приведений вище опис «гетероцикліл-алкілу», у якому термін «алкіл» замінений «алкенілом» або «алкінілом», відповідно, і «алкеніл» або «алкініл» є такими, як описані тут.

«Іміно» стосується радикала $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^b)-\text{R}^b$, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут.

«Група» стосується специфічного сегмента або функціональної групи молекули. Хімічні групи часто розпізнаються як хімічні структури, убудовані в молекулу, або приєднані до неї.

«Нітро» стосується радикала $-\text{NO}_2$.

«Окса» стосується радикала $-\text{O}-$.

«Оксо» стосується радикала $=\text{O}$.

«Фосфат» стосується радикала $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут. У деяких варіантах здійснення, коли R^a позначає водень і залежно від pH, водень може бути замінений відповідно зарядженим протиіоном.

«Фосфонат» стосується радикала $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут. У деяких варіантах здійснення, коли R^a позначає водень і залежно від pH, водень може бути замінений відповідно зарядженим протиіоном.

«Фосфінат» стосується радикала $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут. У деяких варіантах здійснення, коли R^a позначає водень і залежно від pH, водень може бути замінений відповідно зарядженим протиіоном.

«Відхідна група або атом» є будь-якою групою або атомом, яка(який), в умовах реакції, відщеплюється від вихідного матеріалу, у такий спосіб промотуючи реакцію в вказаному місці. Прийнятні необмежувальні приклади таких груп, якщо не вказане інше, включають атоми галогену, мезилокси, п-нітробензолсульфонілокси, трифторметилокси і тозиллокси-групи.

«Захисна група» має значення, традиційно зв'язане з цим терміном в органічному синтезі, наприклад, означає групу, яка селективно блокує один або декілька реакційноздатних сайтів у мультифункціональній сполуці таким чином, що хімічна реакція може бути виконана селективно на іншому незахищеному реакційноздатному сайті, і таким чином, що група може бути легко видалена після завершення селективної реакції. Множина захисних груп розкрита, наприклад, у T.H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, New York (2006), який цілком включений у даний опис шляхом посилання. Наприклад, гідрокси захищена форма являє собою форму, де щонайменше одна з гідроксильних груп, яка

присутня у сполуці, захищена захисною групою для гідроксигрупи. Аналогічно, аміни й інші реактивні групи можуть також бути захищені.

У рамках винаходу, терміни «заміщений» або «заміщення» означають, що щонайменше один водень, який присутній на атомі групи (наприклад, атомі вуглецю або азоту) замінений припустимим замісником, наприклад, замісником, який при заміні ним водню приводить до стабільної сполуки, наприклад, сполуки, що не переносить спонтанних перетворень, таких як перегрупування, циклізація, відщеплення або інші реакції. Якщо не вказане інше, заміщена група може мати замісник в одному або більше прийнятних для заміщення положеннях групи, і коли заміщено більш одного положення в будь-якій даній структурі, замісник може бути тим самим або відрізнятися в кожному положенні. Замісники можуть включати одну або більше груп, індивідуально і незалежно вибраних з ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкіларилу, циклоалкілу, аралкілу, арилу, арилокси, аміно, амідно, азида, карбонату, карбонілу, гетероалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу, гідрокси, ціано, галогену, галогеналкокси, галогеналкілу, складного ефіру, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбонілу, нітро, оксо, фосфату, фосфонату, фосфіна, силілу, сульфінілу, сульфону, сульфонаміду, сульфоксиду, сульфонату, карбаміду, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (де $t=1$ або 2), $-\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^a)_2$ (де $t=1$ або 2) або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно позначає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожна з цих груп може бути в разі потреби заміщена, як визначено тут. Наприклад, циклоалкільний замісник може бути заміщений галогенідом на одному або більше кільцевих вуглець і т. п. Захисні групи, що можуть утворювати захисні похідні вищезгаданих замісників, відомі фахівцю і можуть бути знайдені в посиланнях, таких як Greene and Wuts, вказаний вище.

«Силіл» стосується радикала $-\text{Si}(\text{R}^b)_3$, де кожен R^b незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути у випадку необхідності заміщена, як описано тут.

«Сульфаніл», «сульфід» і «тіо», кожний, стосується радикала SR^b , у якому R^b вибрані з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут. Наприклад, «алкілтіо» стосується радикала «алкіл-S-», і «арилтіо» стосується радикала «арил-S-», кожний з яких приєднаний до батьківської молекулярної групи через атом S. Терміни «сульфід», «тіол», «меркапто» і «меркаптан» можуть також, кожний, стосуватися групи $-\text{R}^b\text{SH}$.

«Сульфініл» або «сульфоксид» стосуються радикала $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, причому для «сульфінілу» R^b позначає H, і для «сульфоксиду», R^b вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут.

«Сульфоніл» або «сульфон» стосуються радикала $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^b$, у якому R^b вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут.

«Сульфонамідил» або «сульфонамідно» стосуються наступних радикалів: $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)-$ або $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{S}(=\text{O})_2-$, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут. Групи R^b у $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)_2$ або $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^b$ можуть разом з азотом, до якого вони приєднані, утворювати 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членне гетероциклічне

кільце. У деяких варіантах здійснення цей термін визначає C₁-C₄ сульфонамідо, причому кожен R^b у сульфонамідо містить у цілому 1 вуглець, 2 вуглеці, 3 вуглеці або 4 вуглеці.

«Сульфоксил» стосується радикала -S(=O)₂OH.

«Сульфонат» стосується радикала -S(=O)₂-OR^b, у якому R^b вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути у випадку необхідності заміщена, як описано тут.

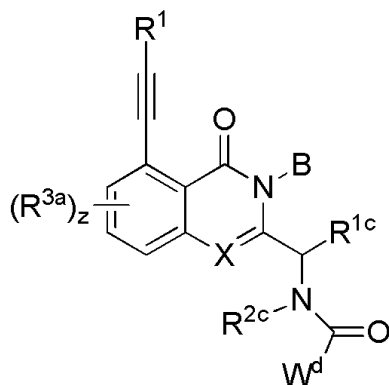
«Тіокарбоніл» стосується радикала -(C=S)-.

«Карбамід» стосується радикала -N(R^b)-(C=O)-N(R^b)₂ або -N(R^b)-(C=O)-N(R^b)-, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (приєднаного через вуглець ланцюга), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (приєднаного через кільцевий вуглець), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (приєднаного через кільцевий вуглець) і гетероарилалкілу, якщо в описі не вказане інше, причому кожна з цих груп може сама бути в разі потреби заміщена, як описано тут.

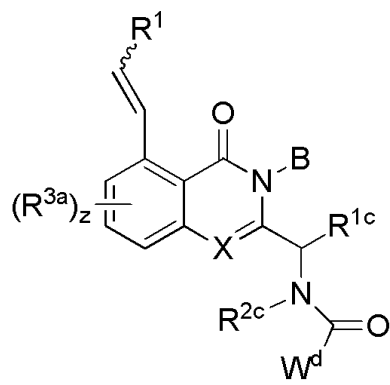
Якщо групи замісника визначені їх звичайними хімічними формулами, написаними зліва направо, вони також охоплюють хімічно ідентичні замісники, які виходили б з написання структури справа наліво, наприклад, CH₂O еквівалентний OCH₂.

Сполуки

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук Формули (I'') або Формули (A''):



Формула (I'') або



Формула (A''),

у яких:

R¹ позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³ або -CONR⁴R⁵;

z=0, 1, 2 або 3;

кожен R^{3a} незалежно позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, галоген, ціано, аміно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

B позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³, -CONR⁴R⁵ або -Si(R⁶)₃;

причому R², R³, R⁴, R⁵ і R⁶ позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

R^{1c} позначає водень, алкіл, алкеніл або алкініл;

R^{2c} позначає водень, алкіл, алкеніл або алкініл;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

X позначає CR^{1a} або N;

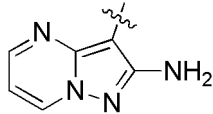
причому R^{1a} позначає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN;

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл може бути в разі потреби заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу), S(O)₂(алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил може бути в разі потреби заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH,

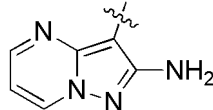
алкокси, оксо, NH_2 , $\text{NH}(\text{алкілу})$, $\text{N}(\text{алкіл})_2$, CONH , $\text{CO}(\text{алкілу})$, COOH , $\text{COO}(\text{алкілу})$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{алкілу})$, $\text{CON}(\text{алкіл})_2$, $\text{S}(\text{O})$ (алкілу або $\text{S}(\text{O})_2(\text{алкілу})$);

причому у Формулі (I''), коли X позначає CH, B позначає незаміщений феніл, і W^d позначає



5 тоді R^1 не позначає водень, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, метил, $(\text{CH}_2)\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ або $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1x}$, $n=1$ або 2; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано;

причому у Формулі (A''), коли X позначає CH, B позначає незаміщений феніл, і W^d позначає



10 тоді R^1 не позначає феніл;
або їх фармацевтично прийнятної форми.

В одному варіанті здійснення B позначає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-\text{COR}^2$, $-\text{COOR}^3$ або $-\text{CONR}^4\text{R}^5$. В одному варіанті здійснення B позначає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-\text{COR}^2$, $-\text{COOR}^3$ або $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, причому точкою приєднання для гетероциклоалкілу і гетероарилу є атом вуглецю.

В одному варіанті здійснення R^{1c} позначає алкіл, алкеніл або алкініл. В одному варіанті здійснення R^{1c} позначає водень. В одному варіанті здійснення R^{1c} позначає алкіл. В одному варіанті здійснення R^{1c} позначає метил або етил. В одному варіанті здійснення R^{1c} позначає етил.

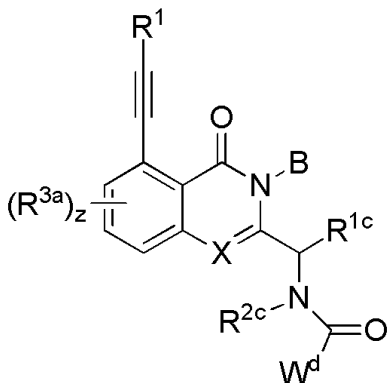
В одному варіанті здійснення R^{2c} позначає водень.

В одному варіанті здійснення, у Формулі (I''), X позначає N, і R^{2c} позначає водень.

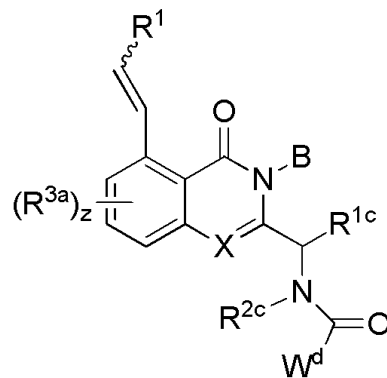
В одному варіанті здійснення $z=0$. В іншому варіанті здійснення $z=1$. В іншому варіанті здійснення $z=2$. В іншому варіанті здійснення $z=3$.

25 В одному варіанті здійснення кожен R^{3a} незалежно позначає водень, алкіл або галоген. В одному варіанті здійснення кожен R^{3a} незалежно позначає водень, метил, фтор, хлор або бром.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук Формули (I'') або Формули (A''):



Формула (I'') або



Формула (A''),

30

у яких:

R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-\text{COR}^2$, $-\text{COOR}^3$ або $-\text{CONR}^4\text{R}^5$;

$z=0, 1, 2$, або 3;

35 кожен R^{3a} незалежно позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, галоген, ціано, аміно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

B позначає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-\text{COR}^2$, $-\text{COOR}^3$ або $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, причому точкою приєднання для гетероциклоалкілу і гетероарилу є атом вуглецю;

причому R^2 , R^3 , R^4 і R^5 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

R^{1c} позначає алкіл, алкеніл або алкініл;

R^{2c} позначає водень;

5 W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

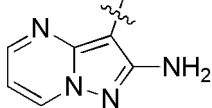
X позначає CR^{1a} або N ;

причому R^{1a} позначає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN ;

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH , алкокси, NH_2 , $NH(алкілу)$, $N(алкіл)_2$, COH , $CO(алкілу)$, $COOH$, $COO(алкілу)$, $CONH_2$, $CONH(алкілу)$, $CON(алкіл)_2$, $S(O)(алкілу)$, $S(O)_2(алкілу)$, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

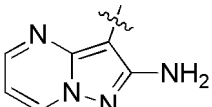
причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH , алкокси, оксо, NH_2 , $NH(алкілу)$, $N(алкіл)_2$, COH , $CO(алкілу)$, $COOH$, $COO(алкілу)$, $CONH_2$, $CONH(алкілу)$, $CON(алкіл)_2$, $S(O)(алкілу)$ або $S(O)_2(алкілу)$);

причому у Формулі (I''), коли X позначає CH , B позначає незаміщений феніл, і W^d позначає



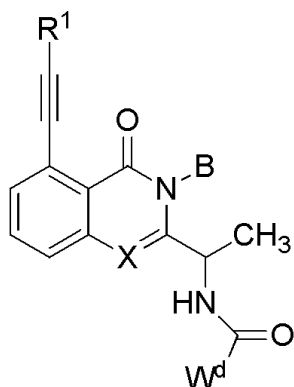
, тоді R^1 не позначає водень, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, метил, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$ або $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; $n=1$ або 2 ; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідініл, де алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідініл можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано;

причому у Формулі (A''), коли X позначає CH , B позначає незаміщений феніл, і W^d позначає

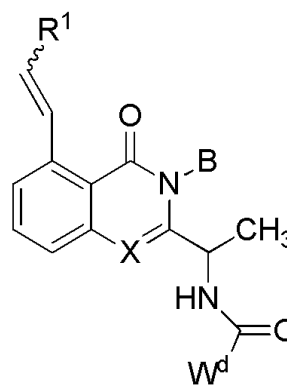


, тоді R^1 не позначає феніл;
або їх фармацевтично прийнятної форми.

25 У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук Формули (I') або Формули (A'):



Формула (I') або



Формула (A'),

у яких:

30 R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$;

B позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ або $-Si(R^6)_3$;

причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

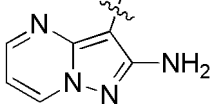
X позначає CR^{1a} або N ;

причому R^{1a} позначає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN ;

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу), S(O)₂(алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

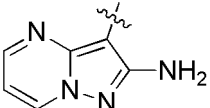
5 причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, галогеналкілу, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу) або S(O)₂(алкілу);

причому у Формулі (I''), коли X позначає CH, В позначає незаміщений феніл, і W^d позначає



10 , тоді R¹ не позначає водень, Si(CH₃)₃, CH₂Si(CH₃)₃, метил, (CH₂)NH₂, (CH₂)₂NH₂, (CH₂)NHSO₂CH₃ або (CH₂)_nNHC(O)R^{1x}; n = 1 або 2; R^{1x} позначає метил, C₂ алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано;

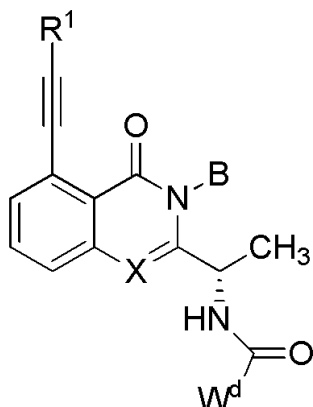
15 причому у Формулі (A''), коли X позначає CH, В позначає незаміщений феніл, і W^d позначає



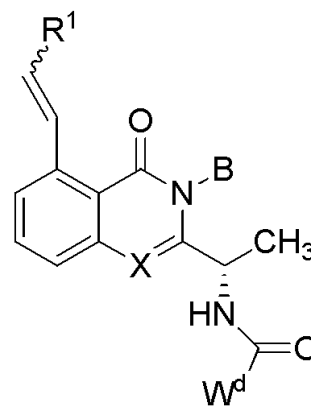
, тоді R¹ не позначає феніл;

або їх фармацевтично прийнятної форми.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук Формули (I) або Формули (A):



Формула (I) або



Формула (A),

у яких:

R¹ позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³ або -CONR⁴R⁵;

25 В позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³, -CONR⁴R⁵ або -Si(R⁶)₃;

причому R², R³, R⁴, R⁵ і R⁶ позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

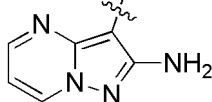
30 X позначає CR^{1a} або N;

причому R^{1a} позначає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN;

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу), S(O)₂(алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

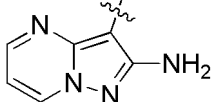
35 причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу) або S(O)₂(алкілу);

причому у Формулі (I''), коли X позначає CH, В позначає незаміщений феніл, і W^d позначає



, тоді R¹ не позначає водень, Si(CH₃)₃, CH₂Si(CH₃)₃, метил, (CH₂)NH₂, (CH₂)₂NH₂, (CH₂)NHSO₂CH₃ або (CH₂)_nNHC(O)R^{1x}; n = 1 або 2; R^{1x} позначає метил, C₂ алкен, циклогексил, циклопентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, циклопентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені

однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано; причому у Формулі (A''), коли X позначає CH, В позначає незаміщений феніл, і W^d позначає



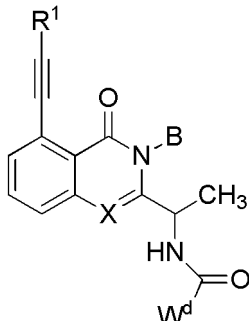
, тоді R¹ не позначає феніл;

або їх фармацевтично прийнятної форми.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується суміші сполук Формули (I''), (I'), (I), (A''), (A') або (A), у якій окремі сполуки суміші існують переважно в (S)- або (R)-ізомерної конфігурації. Наприклад, суміш сполук має (S)-енантіомерну чистоту більше ніж приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65%, приблизно 70%, приблизно 75%, приблизно 80%, приблизно 85%, приблизно 90%, приблизно 95%, приблизно 96%, приблизно 97%, приблизно 98%, приблизно 99%, приблизно 99,5% або більше. В інших варіантах здійснення суміш сполук має (S)-енантіомерну чистоту від більше ніж приблизно 55% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 60% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 65% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 70% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 75% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 80% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 85% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 90% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 95% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 96% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 97% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 98% до приблизно 99,5%, від більше ніж приблизно 99% до приблизно 99,5% або більше.

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

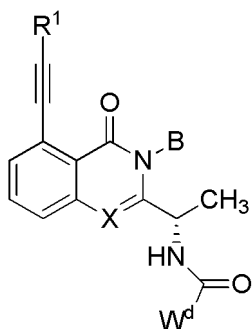
У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук Формули (I'):



Формула (I'),

або їх фармацевтично прийнятної форми, у якій R¹, В, W^d і X мають значення, як визначено тут.

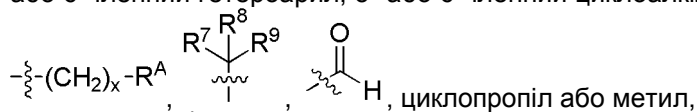
У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук Формули (I):



Формула (I),

або їх фармавцетично прийнятої форми, у якій R^1 , В, W^d і X мають значення, як визначено тут.

5 У деяких варіантах здійснення R¹ позначає розгалужений алкіл, 5- або 6-членний арил, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний циклоалкіл або 5- або 6-членний гетероциклоалкіл,



причому R^A позначає OH, алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

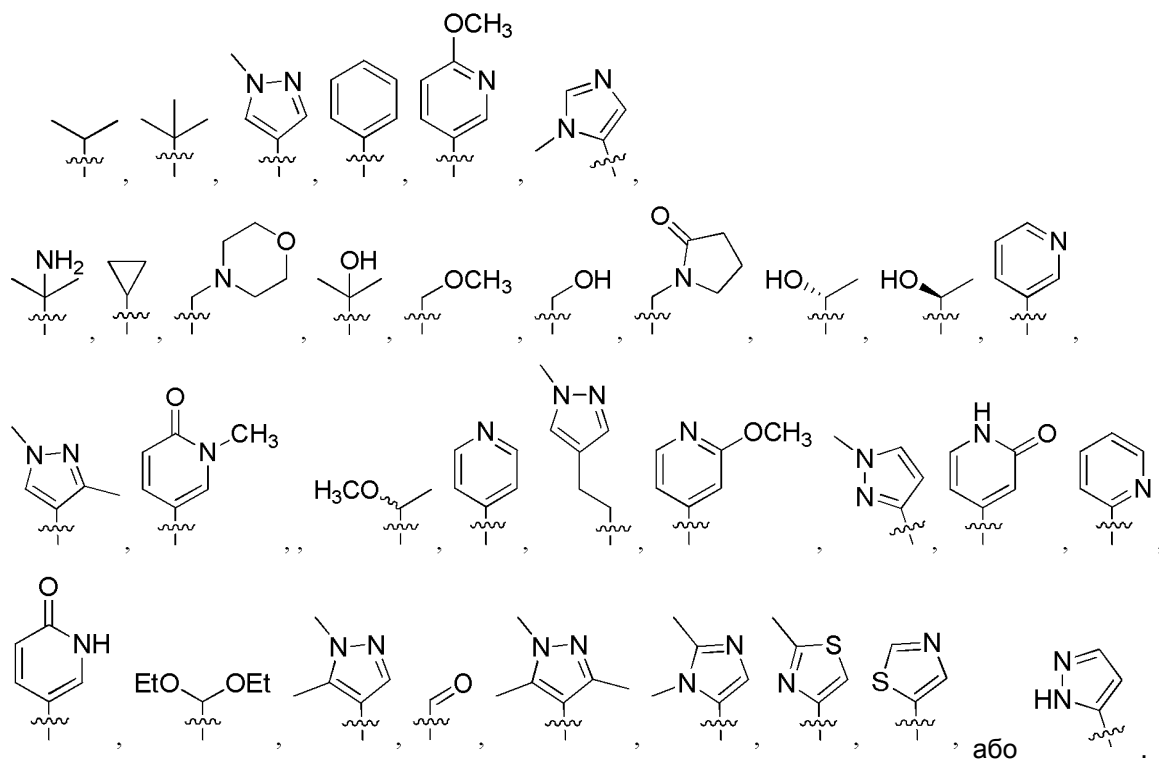
$x=1, 2, 3, 4, 5$ або 6 ;

10 R^7, R^8 і R^9 позначають, кожен незалежно, водень, ОН, алкокси, NH_2 , $NH(алкіл)$, $N(алкіл)_2$, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил.

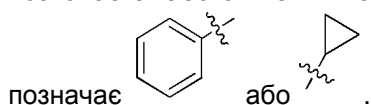
У деяких варіантах здійснення R^A позначає гідроксил, алкокси або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення R^7 , R^8 і R^9 позначають, незалежно, алкіл з 1-4 атомів вуглецю, аміно, гідроксил або алкокси з 1-4 атомів вуглецю.

15 У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 5-10-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 5- або 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає піридиніл. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає піримідиніл. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 5-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає тiazоліл. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає піразоліл. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає імідазоліл. У деяких варіантах здійснення гетероарил заміщений одним або більше алкілами.

У деяких варіантах здійснення R^1 позначає: метил,

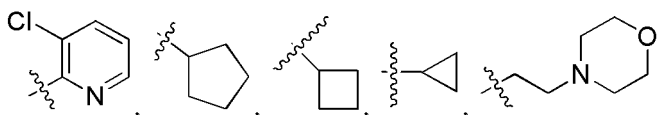


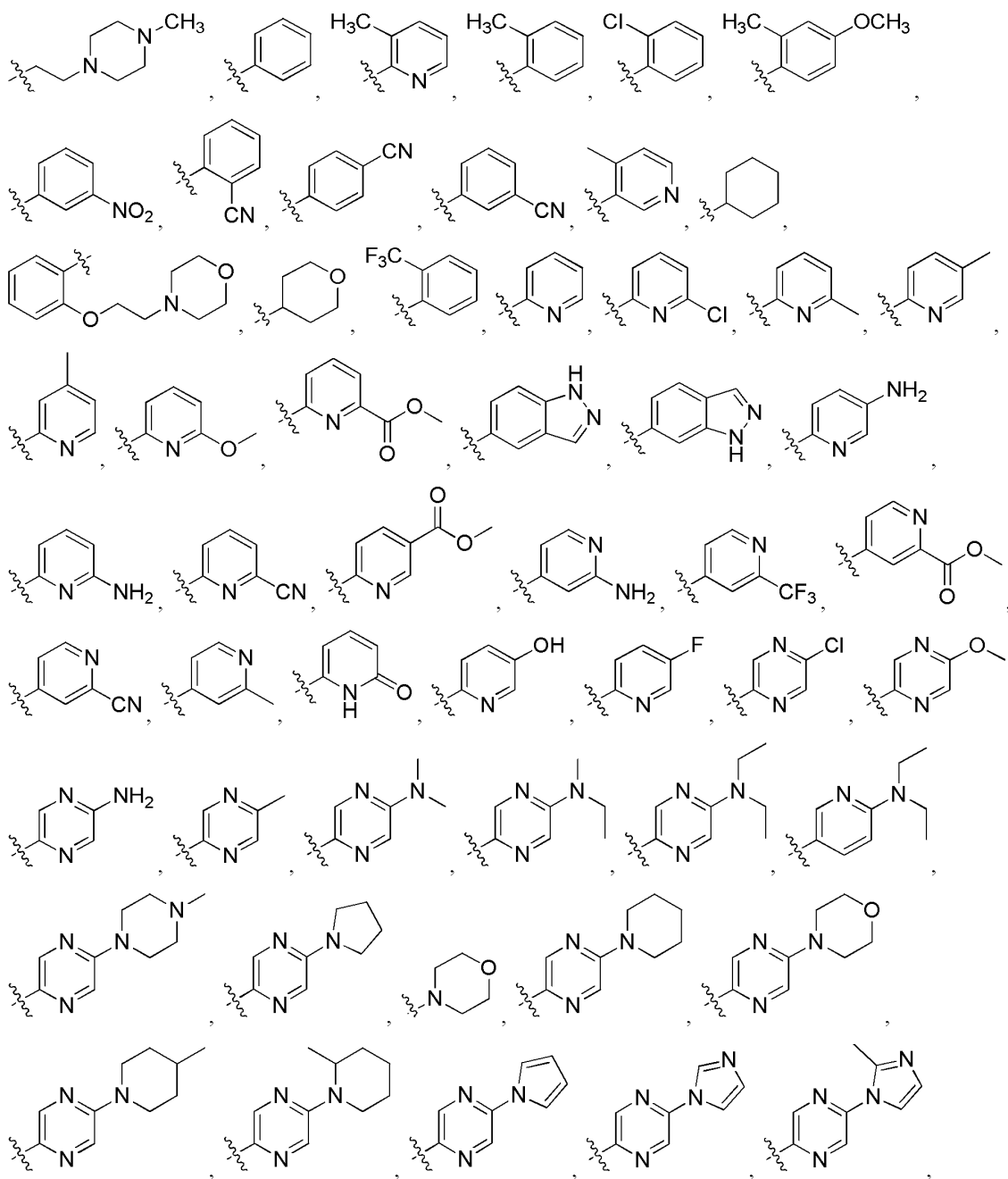
У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, заміщений 0, 1, 2 або 3 R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає незаміщений феніл. У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, заміщений 1 або 2 R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, у разі потреби заміщений у парі-положенні замісником R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, у разі потреби монозаміщений у мета-положенні замісником R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, у разі потреби монозаміщений в орто-положенні замісником R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, у разі потреби дизаміщений у мета-положенні замісником R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, у разі потреби дизаміщений в орто-положенні замісником R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, у разі потреби дизаміщений у мета- і орто-положеннях замісником R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, у разі потреби дизаміщений у мета- і пара-положеннях замісником R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, у разі потреби дизаміщений в орто- і пара-положеннях замісником R^Z . У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, незаміщений в орто-положеннях. У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, R^Z позначає або галоген алкіл. У деяких варіантах здійснення В позначає метил, ізопропіл або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення В позначає циклогексил або в разі потреби заміщений алкіл. У деяких варіантах здійснення В позначає арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення В позначає 5- або 6-членний арил або 3-6-членний циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення В

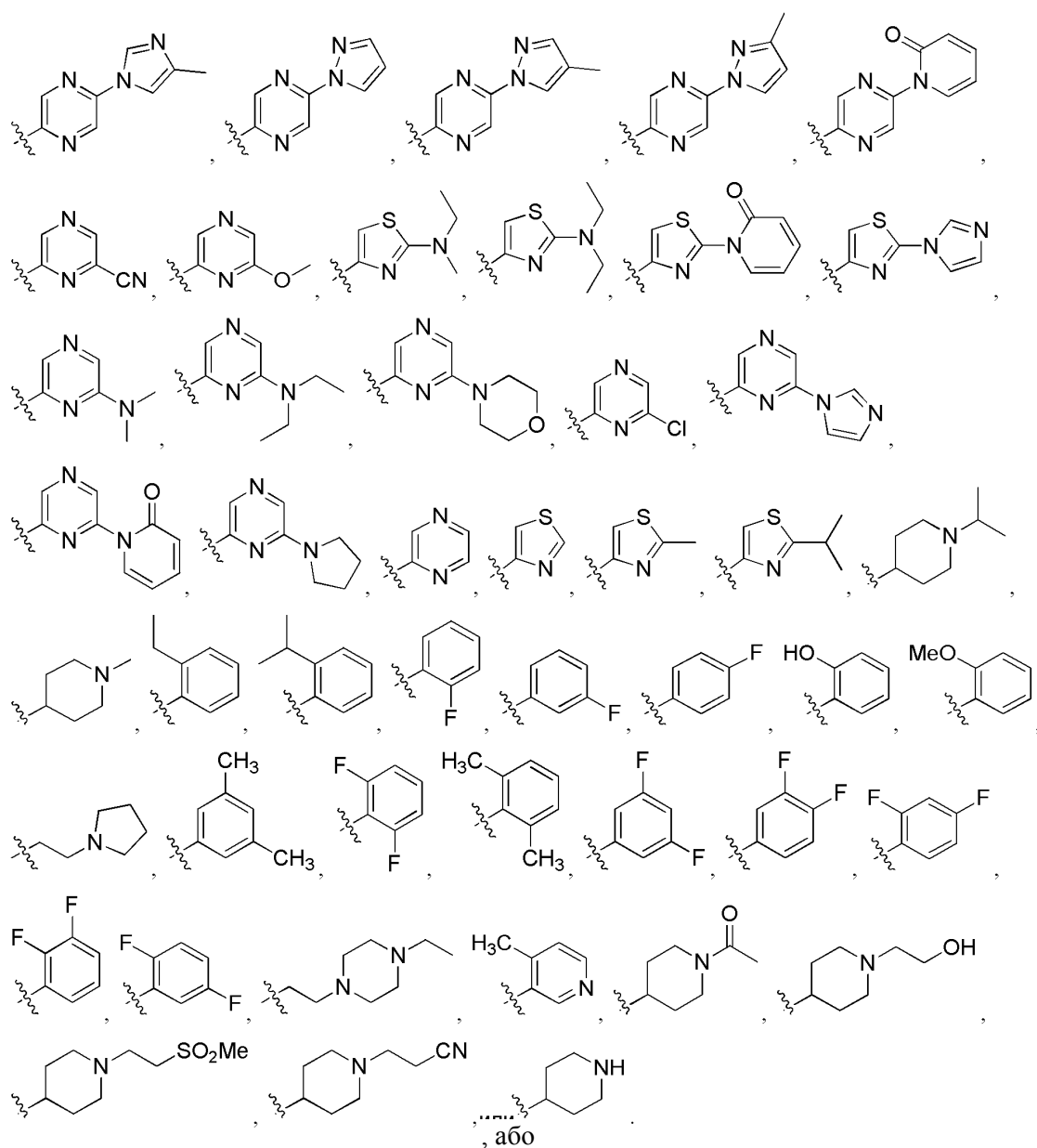


У деяких варіантах здійснення В позначає одну з наступних груп:

- CH_3 , - CH_2CH_3 , - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,







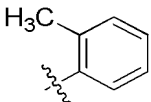
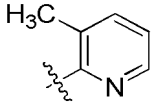
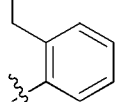
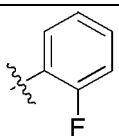
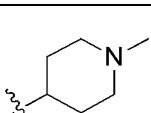
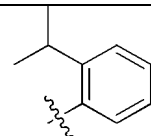
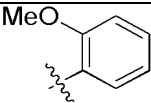
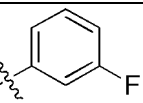
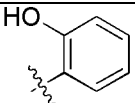
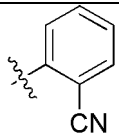
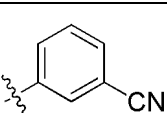
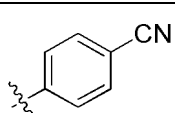
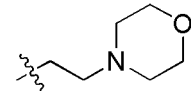
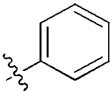
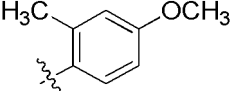
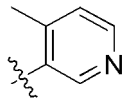
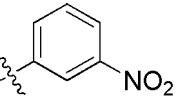
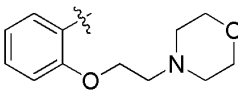
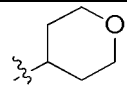
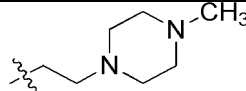
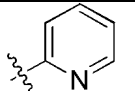
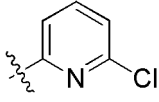
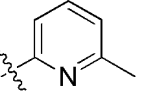
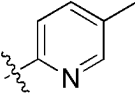
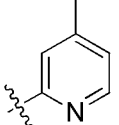
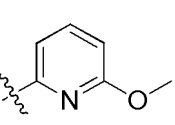
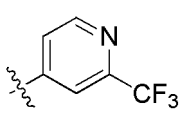
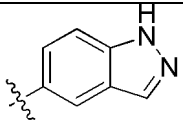
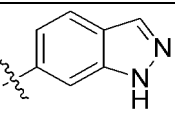
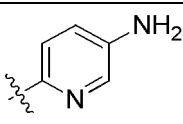
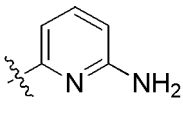
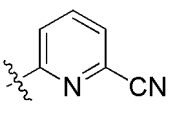
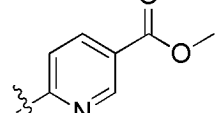
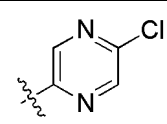
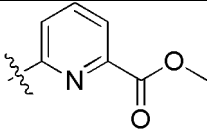
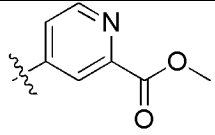
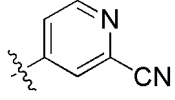
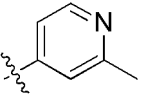
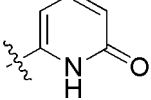
У деяких варіантах здійснення В вибраний із груп, представлених у Таблиці 1.

Таблиця 1

Ілюстративні групи В сполук, описаних тут

Під-клас #	В	Під-клас #	В	Під-клас #	В
В-1		В-2		В-3	-CH(CH ₃) ₂
В-4		В-5		В-6	

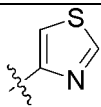
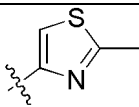
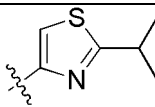
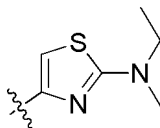
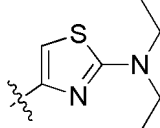
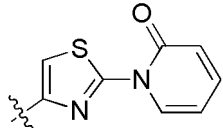
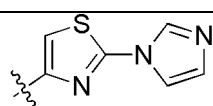
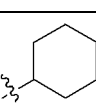
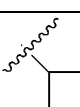
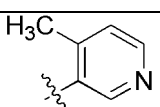
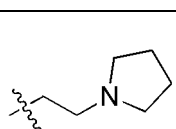
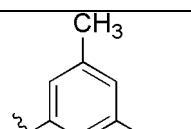
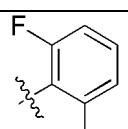
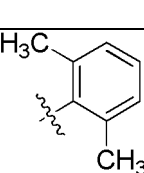
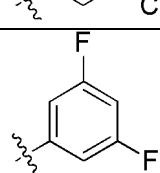
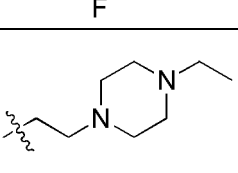
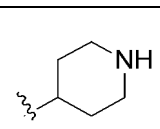
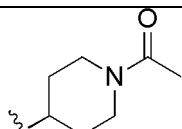
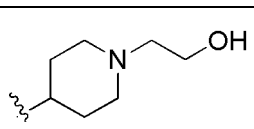
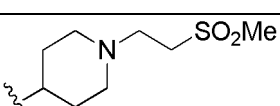
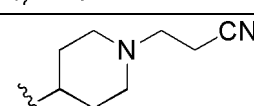
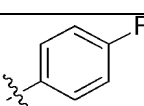
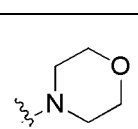
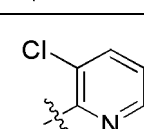
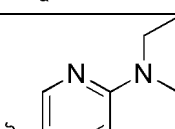
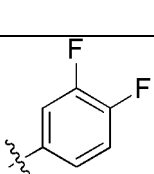
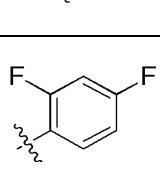
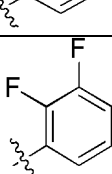
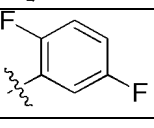
Таблиця 1 (продовження)

Під-клас #	В	Під-клас #	В	Під-клас #	В
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	

Таблиця 1 (продовження)

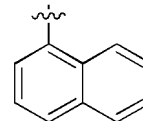
Під-клас #	В	Під-клас #	В	Під-клас #	В
B-46		B-47		B-48	
B-49		B-50		B-51	
B-52		B-53		B-54	
B-55		B-56		B-57	
B-58		B-59		B-60	
B-61		B-62		B-63	
B-64		B-65		B-66	
B-67		B-68		B-69	
B-70		B-71		B-72	
B-73		B-74		B-75	
B-76		B-77		B-78	

Таблиця 1 (продовження)

Під-клас #	B	Під-клас #	B	Під-клас #	B
B-79		B-80		B-81	
B-82		B-83		B-84	
B-85		B-86		B-87	-CH ₃
B-88	-CH ₂ 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	
B-103		B-104		B-105	
B106		B107		B108	
B109					

У деяких варіантах здійснення W^d позначає арил (наприклад, моноциклічний арил або біциклічний арил). У деяких варіантах здійснення W^d позначає заміщений або незаміщений

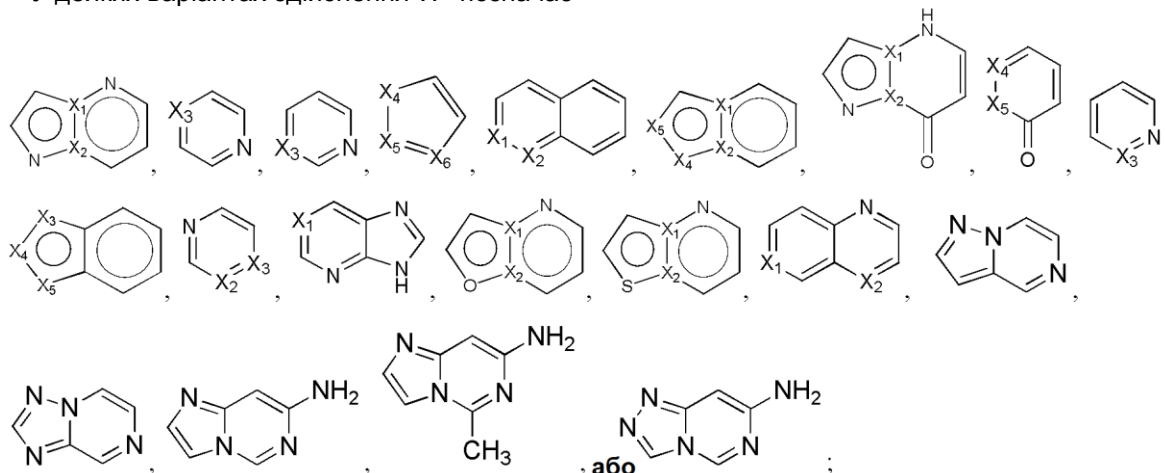
феніл. У деяких варіантах здійснення W^d позначає біциклічний арил (наприклад, заміщений або



незаміщений нафтил). У деяких варіантах здійснення W^d позначає

У деяких варіантах здійснення W^d позначає гетероарил (наприклад, моноциклічний гетероарил, наприклад, моноциклічний 5- або 6-членний гетероарил; або біциклічний гетероарил, наприклад, 5/6-біциклічний гетероарил або 6/6-біциклічний гетероарил).

У деяких варіантах здійснення W^d позначає



у яких

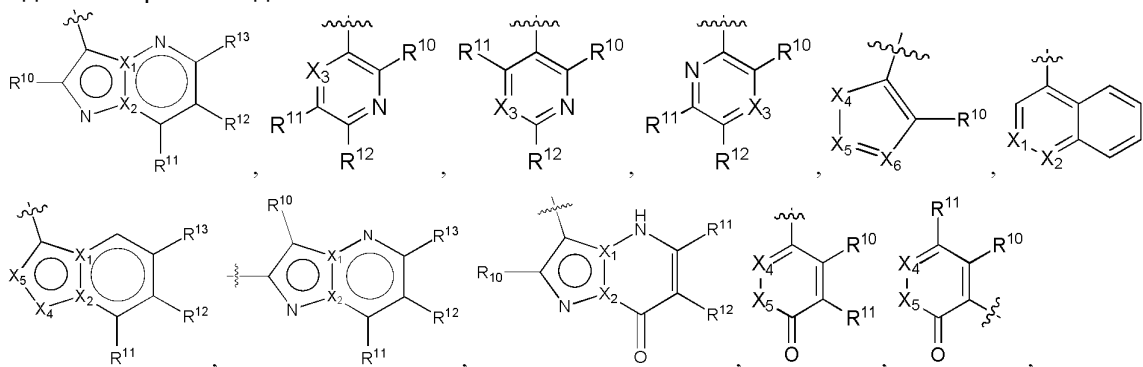
X_1 , X_2 і X_3 позначають, кожен незалежно, C, CR^{13} або N;

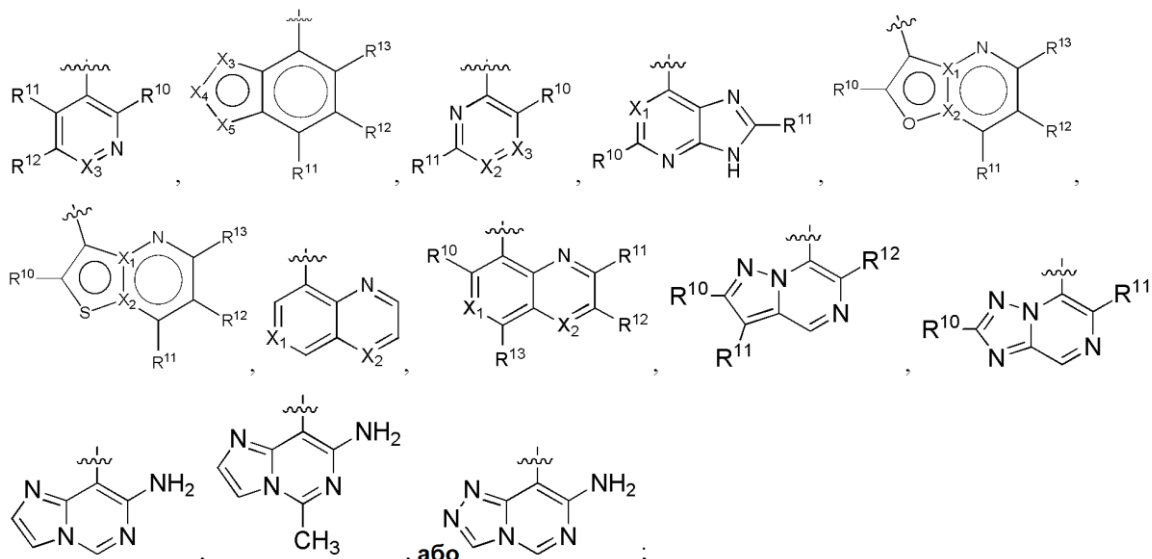
X_4 , X_5 і X_6 позначають, кожен незалежно, N, NR^{12} , CR^{13} , S або O; і

причому кожна група W^d може бути в разі потреби заміщена одним або більше R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} , де R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, алкокси, гетероциклілокси, амід, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл, сульфонамід, галоген, ціано, гідроксил, нітро, фосфат, карбамід, або карбонат NR'' , причому R' і R'' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу; і

точка приєднання знаходиться на будь-якому відкритому положенні на групі W^d .

У деяких варіантах здійснення W^d позначає





у яких

X₁, X₂ і X₃ позначають, кожен незалежно, C, CR¹³ або N;

X₄, X₅ і X₆ позначають, кожен незалежно, N, NR¹², CR¹³, S або O; і

R¹⁰, R¹¹, R¹² і R¹³ позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, алкокси, гетероциклілокси, амід, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл, сульфонамід, галоген, ціано, гідроксил, нітро, фосфат, карбамід, або карбонат NR^m, причому Rⁱ і Rⁿ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

У деяких варіантах здійснення X₁ позначає N. У деяких варіантах здійснення X₁ позначає CR¹³. У деяких варіантах здійснення X₁ позначає C.

У деяких варіантах здійснення X₂ позначає N. У деяких варіантах здійснення X₂ позначає CR¹³. У деяких варіантах здійснення X₂ позначає C.

У деяких варіантах здійснення X₃ позначає N. У деяких варіантах здійснення X₃ позначає CR¹³.

У деяких варіантах здійснення X₄ позначає N. У деяких варіантах здійснення X₄ позначає CR¹³. У деяких варіантах здійснення X₄ позначає S.

У деяких варіантах здійснення X₅ позначає NR¹². У деяких варіантах здійснення X₅ позначає CR¹³. У деяких варіантах здійснення X₅ позначає O. У деяких варіантах здійснення X₅ позначає S.

У деяких варіантах здійснення X₆ позначає N. У деяких варіантах здійснення X₆ позначає NH. У деяких варіантах здійснення X₆ позначає CR¹³. У деяких варіантах здійснення X₆ позначає NH. У деяких варіантах здійснення X₆ позначає O.

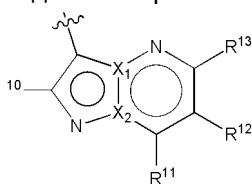
У деяких варіантах здійснення кожен R¹⁰ незалежно позначає водень, галоген (наприклад, фтор, хлор або бром), ціано, гідроксил, алкіл (наприклад, метил або CF₃), алкоксил, аміно (наприклад, циклоалкіламіно (наприклад, циклопропіламіно), алкіламіно (наприклад, метиламіно або диметиламіно) або NH₂), арил (наприклад, заміщений або незаміщений феніл), гетероарил (наприклад, 5- або 6-членний гетероарил, наприклад, піразоліл, піридиніл, серед іншого), гетероцикліл (наприклад, N-морфолініл) або амід. У деяких варіантах здійснення кожен R¹⁰ незалежно позначає водень, алкіл (наприклад, метил), аміно (наприклад, циклопропіламіно, метиламіно або NH₂), гетероцикліл (наприклад, N-морфолініл), гетероарил (наприклад, 4-піразоліл), амід або галоген (наприклад, хлор). В одному варіанті здійснення R¹⁰ позначає NH₂. В одному варіанті здійснення R¹⁰ позначає H.

У деяких варіантах здійснення кожен R¹¹ незалежно позначає водень, галоген (наприклад, фтор, хлор або бром), ціано, гідроксил, алкіл (наприклад, метил або CF₃), алкоксил, аміно (наприклад, циклоалкіламіно (наприклад, циклопропіламіно), алкіламіно (наприклад, метиламіно або диметиламіно) або NH₂), арил (наприклад, заміщений або незаміщений феніл), гетероарил (наприклад, 5- або 6-членний гетероарил, наприклад, піразоліл, піридиніл, серед іншого), гетероцикліл (наприклад, N-морфолініл) або амід. У деяких варіантах здійснення кожен R¹¹ незалежно позначає водень, аміно, галоген (наприклад, бром), арил (наприклад, феніл) або алкіл (наприклад, метил). В одному варіанті здійснення R¹¹ позначає H.

У деяких варіантах здійснення кожен R^{12} незалежно позначає водень, галоген (наприклад, фтор, хлор або бром), ціано, гідроксил, алкіл (наприклад, метил або CF_3), алкоксил, аміно (наприклад, циклоалкіламіно (наприклад, циклопропіламіно), алкіламіно (наприклад, метиламіно або диметиламіно) або NH_2), арил (наприклад, заміщений або незаміщений феніл), гетероарил (наприклад, 5- або 6-членний гетероарил, наприклад, піразоліл, піридиніл, серед іншого), гетероцикліл (наприклад, N-морфолініл) або амід. У деяких варіантах здійснення кожен R^{12} незалежно позначає водень, аміно або алкіл (наприклад, метил). В одному варіанті здійснення R^{12} позначає H.

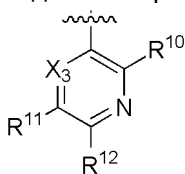
У деяких варіантах здійснення кожен R^{13} незалежно позначає водень, галоген (наприклад, фтор, хлор або бром), ціано, гідроксил, алкіл (наприклад, метил або CF_3), алкоксил, аміно (наприклад, циклоалкіламіно (наприклад, циклопропіламіно), алкіламіно (наприклад, метиламіно або диметиламіно) або NH_2), арил (наприклад, заміщений або незаміщений феніл), гетероарил (наприклад, 5- або 6-членний гетероарил, наприклад, піразоліл, піридиніл, серед іншого), гетероцикліл (наприклад, N-морфолініл) або амід. У деяких варіантах здійснення кожен R^{13} незалежно позначає водень, аміно (наприклад, NH_2), амід (наприклад, $NH-C(=O)Me$) або алкіл (наприклад, метил). В одному варіанті здійснення R^{13} позначає H.

У деяких варіантах здійснення W^d позначає:



у якому один з X_1 і X_2 позначає C, і інший позначає N; і R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^{10} позначає водень, галоген (наприклад, фтор, хлор або бром), ціано, гідроксил, алкіл (наприклад, метил або CF_3), алкоксил, аміно (наприклад, циклоалкіламіно (наприклад, циклопропіламіно), алкіламіно (наприклад, метиламіно або диметиламіно) або NH_2), арил (наприклад, заміщений або незаміщений феніл), гетероарил (наприклад, 5- або 6-членний гетероарил, наприклад, піразоліл, піридиніл, серед іншого), гетероцикліл (наприклад, N-морфолініл) або амід. У деяких варіантах здійснення R^{10} позначає водень, алкіл (наприклад, метил), аміно (наприклад, циклопропіламіно, метиламіно або NH_2), гетероцикліл (наприклад, N-морфолініл), гетероарил (наприклад, 4-піразоліл), амід або галоген (наприклад, хлор). В одному варіанті здійснення R^{10} позначає NH_2 . В одному варіанті здійснення R^{10} позначає H. У окремому варіанті здійснення, один з X_1 і X_2 позначає C, і інший позначає N; R^{10} позначає H або NH_2 ; і R^{11} , R^{12} і R^{13} мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення всі R^{11} , R^{12} і R^{13} позначають H. У деяких варіантах здійснення два з R^{11} , R^{12} і R^{13} позначають H і один з R^{11} , R^{12} , і R^{13} позначає алкіл (наприклад, метил або CF_3), галоген, ціано, арил (наприклад, феніл) або гетероарил (наприклад, 5- або 6-членний гетероарил, такий як піридиніл, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл, імідазоліл, серед іншого); і в деяких варіантах здійснення, арил і гетероарил може бути в разі потреби заміщений одним або більше замісниками, такими як, наприклад, галоген (наприклад, F або Cl), ціано, гідроксил, алкіл (наприклад, метил або CF_3), алкоксил (наприклад, метокси, OCF_3 , етокси або ізопропілокси), сульфоніл (наприклад, $S(O)_2Me$), сульфонамідил (наприклад, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHMe$, $S(O)_2N(Me)_2$, $S(O)_2NH-i-Pr$, $S(O)_2NH-t-Bu$, $S(O)_2NH-c-Pr$, $S(O)_2NHPh$, $S(O)_2-N$ -піролідиніл, $S(O)_2-N$ -морфолініл, $S(O)_2-N$ -піперазиніл, $S(O)_2$ -4-метил-N-піперазиніл, $NHS(O)_2Me$, $NHS(O)_2Et$, $NHS(O)_2-c-Pr$) або сульфонілсечовина (наприклад, $NHS(O)_2N(Me)_2$).

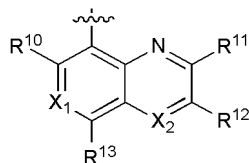
У деяких варіантах здійснення W^d позначає:



у якій X_3 позначає N або CR^{13} ; і R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення X_3 позначає N або CR^{13} ; R^{10} позначає H або NH_2 ; і R^{11} , R^{12} і R^{13} мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^{10} позначає NH_2 . У деяких варіантах здійснення X_3 позначає N. У деяких варіантах здійснення, один з R^{11} і R^{12} позначає H, і інший позначає алкіл (наприклад, метил або CF_3), галоген, ціано, арил (наприклад, феніл) або гетероарил (наприклад, 5- або 6-членний гетероарил, такий як піридиніл, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл, імідазоліл, серед іншого); і в деяких варіантах здійснення, арил і гетероарил може бути

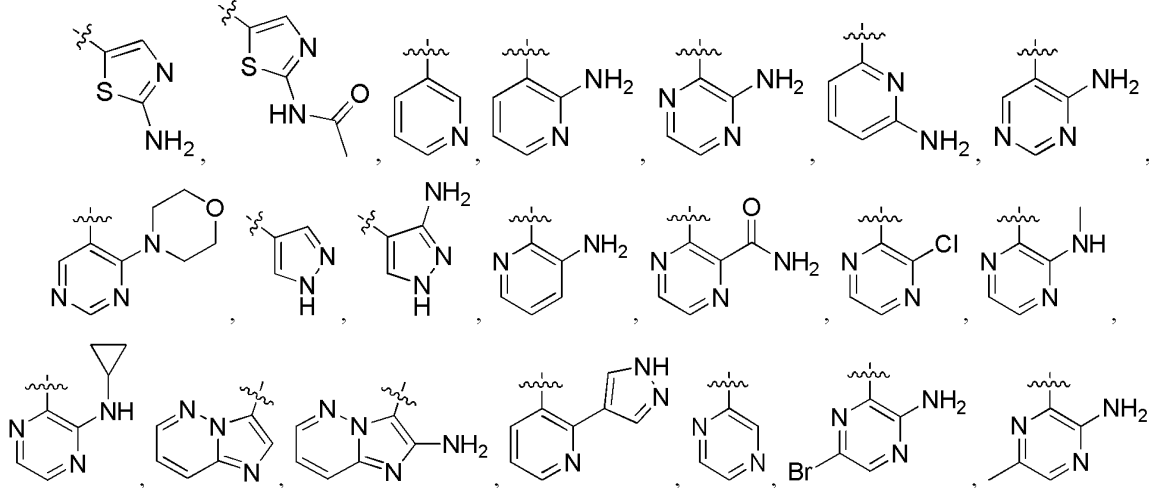
- в разі потреби заміщений одним або більше замісниками, такими як, наприклад, галоген (наприклад, F або Cl), ціано, гідроксил, алкіл (наприклад, метил або CF₃), алкоксил (наприклад, метокси, OCF₃, етокси або ізопропілокси), сульфоніл (наприклад, S(O)₂Me), сульфонамідил (наприклад, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHMe, S(O)₂N(Me)₂, S(O)₂NH-i-Pr, S(O)₂NH-t-Bu, S(O)₂NH-c-Pr, S(O)₂NHPh, S(O)₂-N-піролідиніл, S(O)₂-N-морфолініл, S(O)₂-N-піперазиніл, S(O)₂-4-метил-N-піперазиніл, NHS(O)₂Me, NHS(O)₂Et, NHS(O)₂-c-Pr) або сульфонілсечовина (наприклад, NHS(O)₂N(Me)₂).

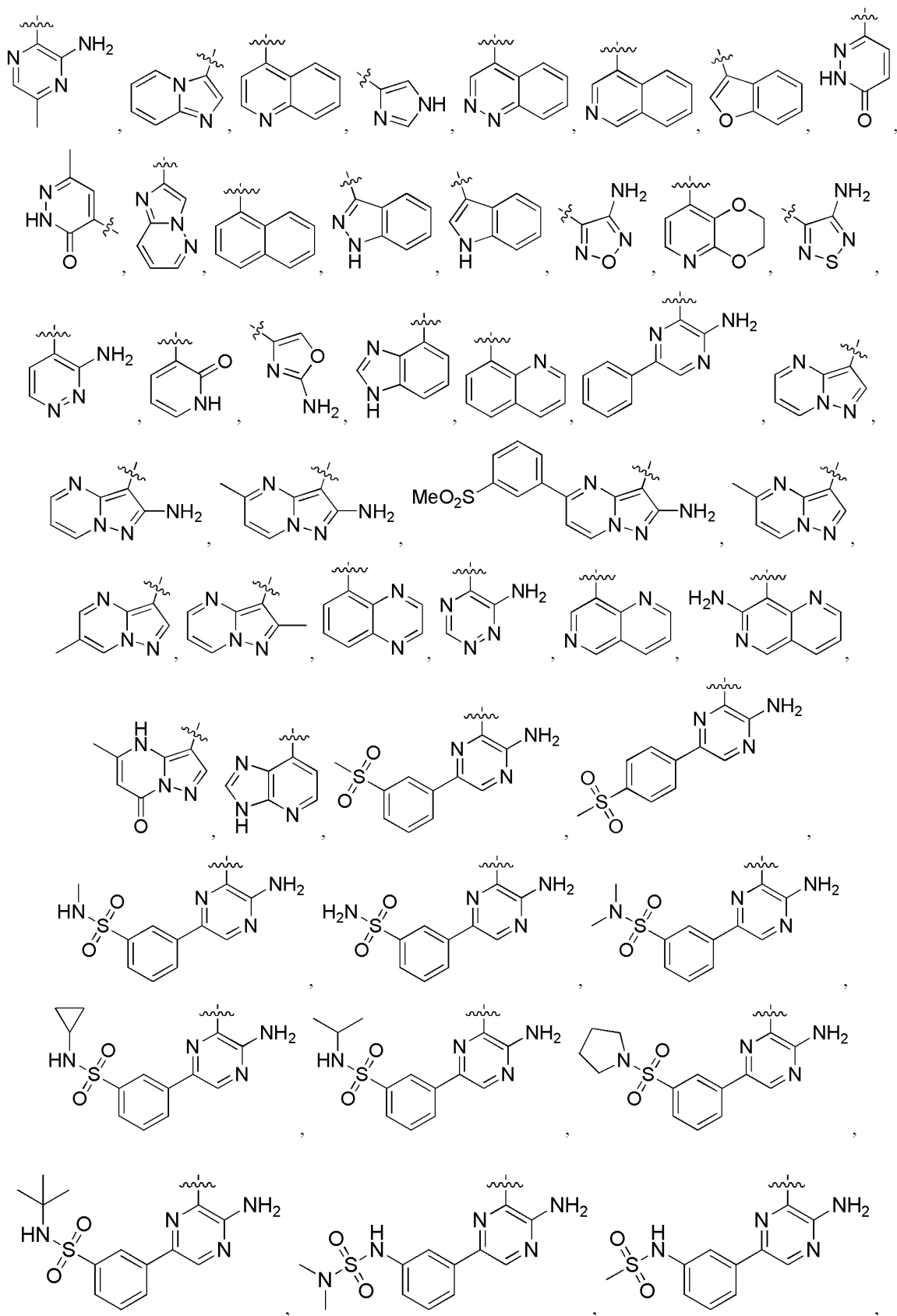
У деяких варіантах здійснення W^d позначає:

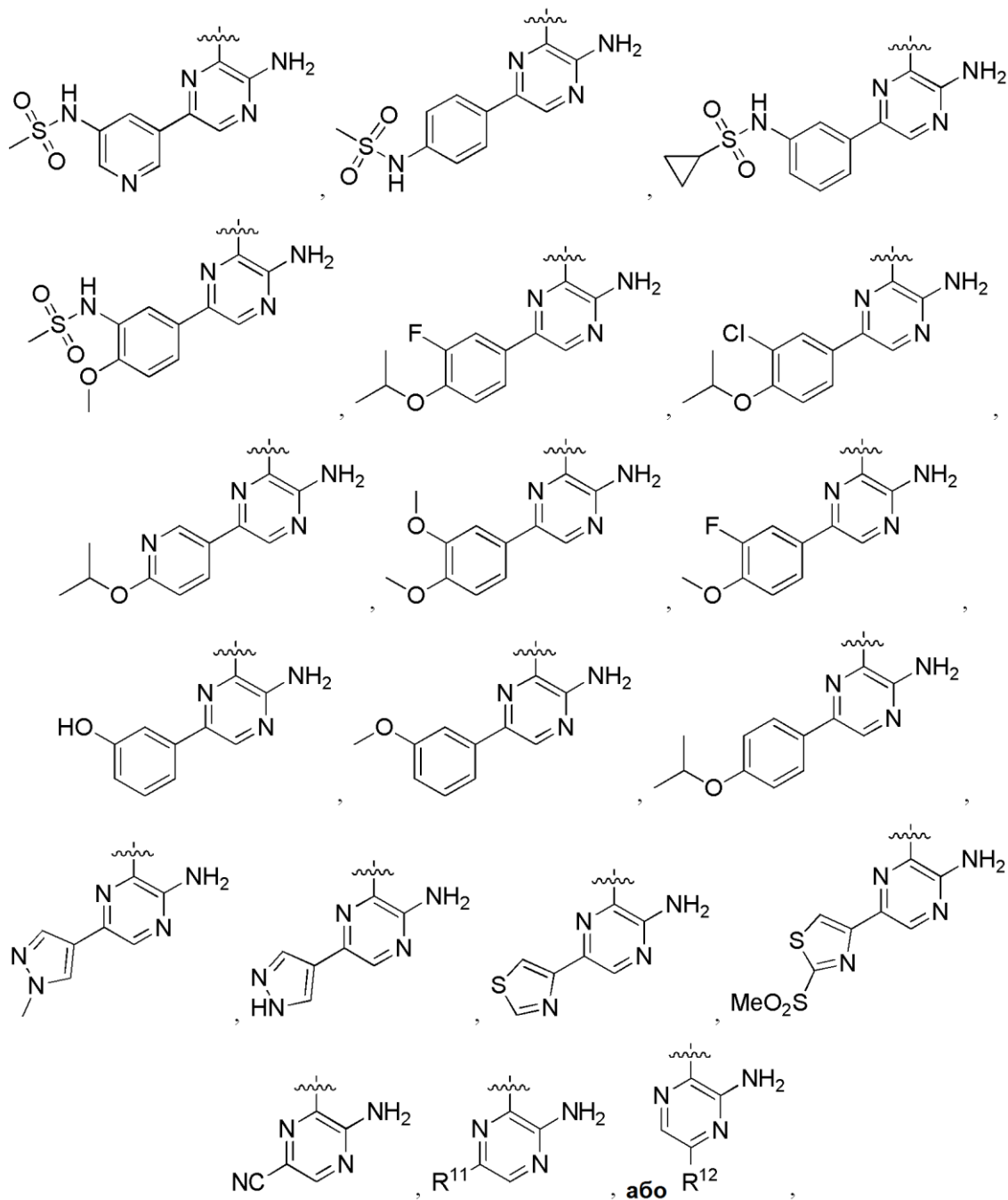


- у якій один з X₁ і X₂ позначає N, і інший позначає CR¹³; і R¹⁰, R¹¹, R¹² і R¹³ мають значення, визначені тут. У окремому варіанті здійснення один з X₁ і X₂ позначає N, і інший позначає CR¹³; R¹⁰ позначає H або NH₂; і R¹¹, R¹² і R¹³ мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення X₁ позначає N, і X₂ позначає CR¹³. У деяких варіантах здійснення X₁ позначає N, і X₂ позначає CH. У деяких варіантах здійснення R¹⁰ позначає NH₂. У деяких варіантах здійснення R¹¹, R¹² і R¹³ позначає H. У деяких варіантах здійснення, щонайменше один з R¹¹, R¹² і R¹³ не позначає H. У деяких варіантах здійснення один R¹¹, R¹² і R¹³ не позначає H і інші R¹¹, R¹² і R¹³ позначають H, і один R¹¹, R¹² і R¹³ (який не є воднем) позначає алкіл (наприклад, метил або CF₃), галоген, ціано, арил (наприклад, феніл) або гетероарил (наприклад, 5- або 6-членний гетероарил, такий як піридиніл, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл, імідазоліл, серед іншого); і в деяких варіантах здійснення, арил і гетероарил може бути в разі потреби заміщений одним або більше замісниками, такими як, наприклад, галоген (наприклад, F або Cl), ціано, гідроксил, алкіл (наприклад, метил або CF₃), алкоксил (наприклад, метокси, OCF₃, етокси або ізопропілокси), сульфоніл (наприклад, S(O)₂Me), сульфонамідил (наприклад, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHMe, S(O)₂N(Me)₂, S(O)₂NH-i-Pr, S(O)₂NH-t-Bu, S(O)₂NH-c-Pr, S(O)₂NHPh, S(O)₂-N-піролідиніл, S(O)₂-N-морфолініл, S(O)₂-N-піперазиніл, S(O)₂-4-метил-N-піперазиніл, NHS(O)₂Me, NHS(O)₂Et, NHS(O)₂-c-Pr) або сульфонілсечовина (наприклад, NHS(O)₂N(Me)₂).

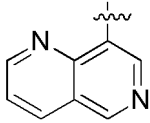
У деяких варіантах здійснення W^d позначає одну з наступних груп:

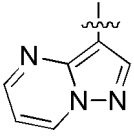
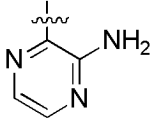


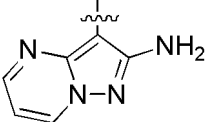




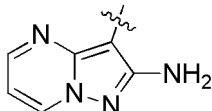
у яких R^{11} і R^{12} мають значення, визначені тут.

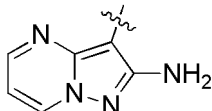
У деяких варіантах здійснення W^d позначає . У деяких варіантах здійснення W^d

5 позначає . У деяких варіантах здійснення W^d позначає . У деяких

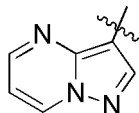
варіантах здійснення W^d позначає .

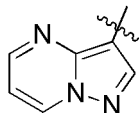
У деяких варіантах здійснення, X позначає CH. У деяких варіантах здійснення, X позначає N.
У деяких варіантах здійснення, у Формулі (I''), (I') або (I), коли X позначає CH, В позначає



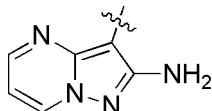
- незаміщений феніл, і W^d позначає , тоді R^1 не позначає водень, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, метил, $(\text{CH}_2)\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ або $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1x}$; $n = 1$ або 2 ; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано.

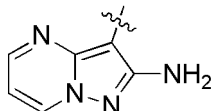
У деяких варіантах здійснення, у Формулі (I''), (I') або (I), коли X позначає CH, В позначає



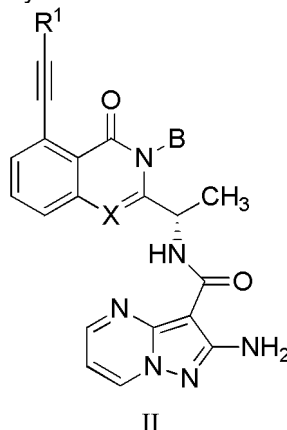
- незаміщений феніл, і W^d позначає , тоді R^1 не позначає $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1x}$; $n = 1$; R^{1x} позначає тетрагідрофураніл або піролідиніл, де тетрагідрофураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені оксо.

У деяких варіантах здійснення, у Формулі (A''), (A'), або (A), коли X позначає CH, В позначає



- незаміщений феніл, і W^d позначає , тоді R^1 не позначає феніл.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули II:



II

у якій R^1 , В і X мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-\text{COR}^2$, $-\text{COOR}^3$ або $-\text{CONR}^4\text{R}^5$;

- В позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-\text{COR}^2$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ або $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$;

причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

X позначає CR^{1a} або N;

- причому R^{1a} позначає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN;

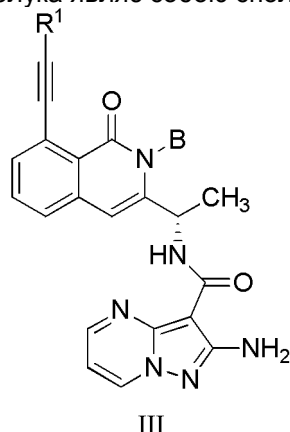
причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH_2 , $\text{NH}(\text{алкілу})$, $\text{N}(\text{алкіл})_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH_2 , $\text{CONH}(\text{алкілу})$, $\text{CON}(\text{алкіл})_2$, S(O)(алкілу), $\text{S}(\text{O})_2(\text{алкілу})$, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

- причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH_2 , $\text{NH}(\text{алкілу})$, $\text{N}(\text{алкіл})_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH_2 , $\text{CONH}(\text{алкілу})$, $\text{CON}(\text{алкіл})_2$, S(O)(алкілу або $\text{S}(\text{O})_2(\text{алкілу})$); і

- причому, коли X позначає CH, і В позначає незаміщений феніл, тоді R^1 не позначає водень, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, метил, $(\text{CH}_2)\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ або $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1x}$; $n = 1$ або 2 ; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл

можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули III:



у якій R^1 і B мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$;

B позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ або $-Si(R^6)_3$;

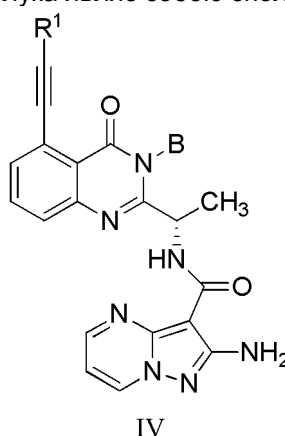
причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH , алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, $CONH$, CO (алкілу), $COOH$, COO (алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу), $S(O)_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH , алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, $CONH$, CO (алкілу), $COOH$, COO (алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу або $S(O)_2$ (алкілу)); і

причому, коли B позначає незаміщений феніл, тоді R^1 не позначає водень, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, метил, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$ або $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; $n=1$ або 2 ; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули IV:



у якій R^1 і B мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$;

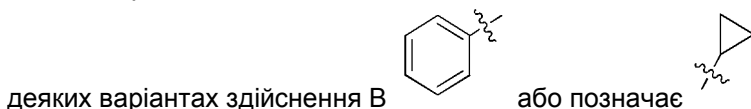
B позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ або $-Si(R^6)_3$;

причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

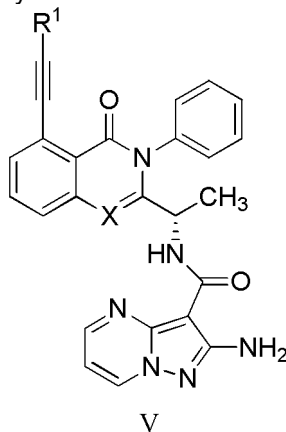
причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу), S(O)₂(алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу; і

5 причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, ОН, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH , CO (алкілу), COOH , COO (алкілу), CONH_2 , CONH (алкілу), CON (алкіл) $_2$, S(O) (алкілу або S(O)_2 (алкілу).

У деяких варіантах здійснення у формулах II, III і IV, В позначає феніл, заміщений 0, 1, 2 або 3 R^Z. У деяких варіантах здійснення В позначає незаміщений феніл. У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, заміщений 1 або 2 R^Z. У деяких варіантах здійснення, R^Z позначає або галоген алкіл. У деяких варіантах здійснення В позначає метил, ізопропіл або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення В позначає циклогексил або в разі потреби замінений алкіл. У деяких варіантах здійснення В позначає арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення В позначає 5- або 6-членний арил або 3-6-членний циклоалкіл. У



У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули V:



у якій R¹ і X мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 20 водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³ або -CONR⁴R⁵;

причому R^2 , R^3 , R^4 і R^5 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

X позначає CR^{1a} або N:

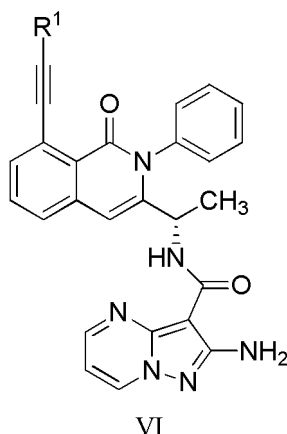
причому R^{1a} позначає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN;

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу), S(O)₂(алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу або S(O)₂(алкілу); і

35 причому, коли X позначає CH , тоді R^1 не позначає водень, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, метил, $(\text{CH}_2)\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ або $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1x}$, $n=1$ або 2 ; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, циклопентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, циклопентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби замінені однією або двома групами. незалежно вибраними з оксо і ціано.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули VI:



у якій R^1 має значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$;

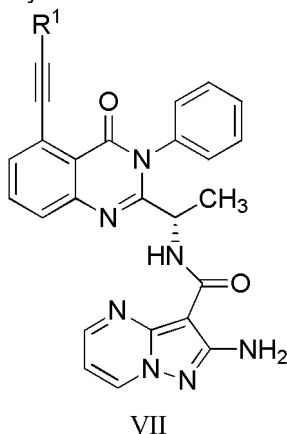
5 причому R^2 , R^3 , R^4 і R^5 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH_2 , $NH(алкілу)$, $N(алкіл)_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH(алкілу)$, $CON(алкіл)_2$, S(O)(алкілу), $S(O)_2(алкілу)$, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

10 причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH_2 , $NH(алкілу)$, $N(алкіл)_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH(алкілу)$, $CON(алкіл)_2$, S(O)(алкілу або $S(O)_2(алкілу)$); і

15 причому R^1 не позначає водень, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, метил, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$ або $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; $n=1$ або 2; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано;

20 У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули VII:



у якій R^1 має значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$;

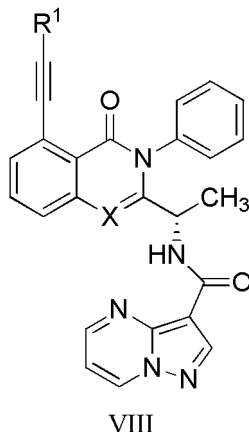
25 причому R^2 , R^3 , R^4 і R^5 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH_2 , $NH(алкілу)$, $N(алкіл)_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH(алкілу)$, $CON(алкіл)_2$, S(O)(алкілу), $S(O)_2(алкілу)$, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу; і

30 причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу,

алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу або S(O)₂(алкілу)).

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули VIII:



у якій X і R¹ мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³ або -CONR⁴R⁵;

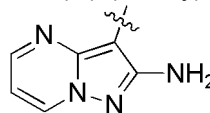
причому R², R³, R⁴ і R⁵ позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

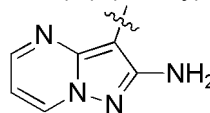
X позначає CR^{1a} або N;

причому R^{1a} позначає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN;

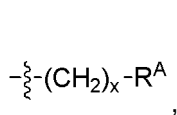
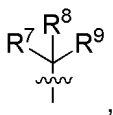
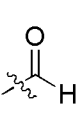
причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу), S(O)₂(алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу або S(O)₂(алкілу)); і



причому, коли X позначає CH, і W^d позначає , тоді R¹ не позначає водень, Si(CH₃)₃, CH₂Si(CH₃)₃, метил, (CH₂)NH₂, (CH₂)₂NH₂, (CH₂)NHSO₂CH₃ або (CH₂)_nNHC(O)R^{1x}; n=1 або 2; R^{1x} позначає метил, C₂ алкен, циклогексил, циклопентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл, де алкен, циклогексил, циклопентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано.

У деяких варіантах здійснення у формулах II-VIII, R¹ позначає розгалужений алкіл, 5- або 6-членний арил, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний циклоалкіл або 5- або 6-членний

гетероциклоалкіл, , , , циклопропіл або метил,

у яких R^A позначає OH, алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

x=1, 2, 3, 4, 5 або 6;

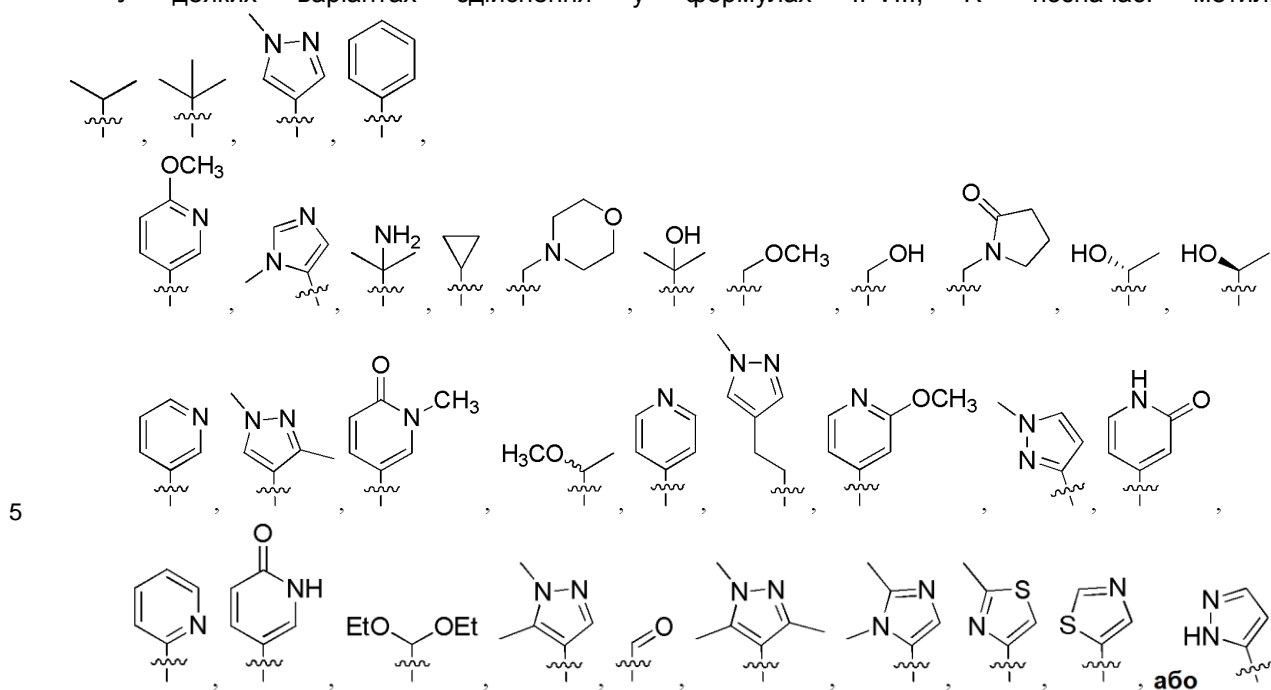
R⁷, R⁸ і R⁹ позначають, кожен незалежно, водень, OH, алкокси, NH₂, NH(алкіл), N(алкіл)₂, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил.

У деяких варіантах здійснення R^A позначає гідроксил, алкокси або гетероциклоалкіл. У деяких варіантах здійснення R⁷, R⁸ і R⁹ позначають, незалежно, алкіл з 1-4 атомів вуглецю, аміно, гідроксил або алкокси з 1-4 атомів вуглецю.

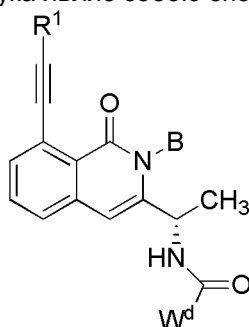
У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 5-10-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 5-6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає піридиніл. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає піримідиніл. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає 5-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає тiazоліл. У деяких варіантах здійснення

R¹ позначає піразоліл. У деяких варіантах здійснення R¹ позначає імідазоліл. У деяких варіантах здійснення гетероарил заміщений одним або більше алкілами.

У деяких варіантах здійснення у формулах II-VIII, R^1 позначає: метил,



У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули IX:



IX

10 у якій R^1 , B і W^d мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$.

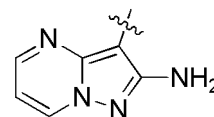
В позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³, -CONR⁴R⁵ або -Si(R⁶)₃;

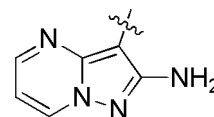
15 причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

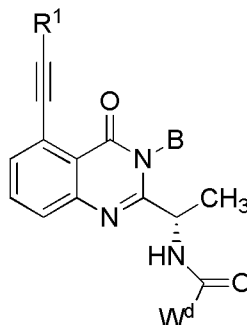
причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу), S(O)₂(алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу), S(O)₂(алкілу); і



причому, коли В позначає незаміщений феніл, і W^d позначає , тоді R^1 не позначає водень, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, метил, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$ або $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; $n=1$ або 2 ; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, циклопентил, тетрагідрофураніл, фураніл, або піролідиніл, де алкен, циклогексил, циклопентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідиніл можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули X:



X

у якій R^1 , В і W^d мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$;

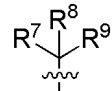
В позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ або $-Si(R^6)_3$;

причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

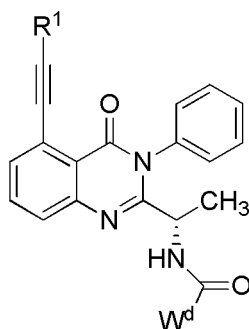
причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, ОН, алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH , CO (алкілу), $COOH$, COO (алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу), $S(O)_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу; і

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, ОН, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH , CO (алкілу), $COOH$, COO (алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу або $S(O)_2$ (алкілу)).

У деяких варіантах здійснення у формулах I-X R^1 $-\xi-(CH_2)_x-R^A$ або позначає , причому R^A і R^7-R^9 мають значення, визначені тут.

У деяких варіантах здійснення R^1 позначає 5-10-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає 5-6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає 6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає піридиніл. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає піримідиніл. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає 5-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає тіазоліл. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає піразоліл. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає імідазоліл. У деяких варіантах здійснення гетероарил заміщений одним або більше алкілами.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули XI:



XI

у якій R^1 і W^d мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$;

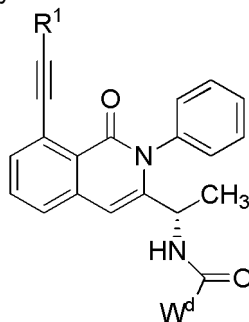
5 причому R^2 , R^3 , R^4 і R^5 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

10 причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, CONH(алкілу), CON(алкіл) $_2$, S(O)(алкілу), S(O) $_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу; і

15 причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, CONH(алкілу), CON(алкіл) $_2$, S(O)(алкілу або S(O) $_2$ (алкілу)).

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули XII:



XII

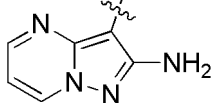
у якій R^1 і W^d мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$ або $-CONR^4R^5$;

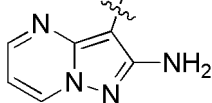
20 причому R^2 , R^3 , R^4 і R^5 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

25 причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, CONH(алкілу), CON(алкіл) $_2$, S(O)(алкілу), S(O) $_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

30 причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, CONH(алкілу), CON(алкіл) $_2$, S(O)(алкілу або S(O) $_2$ (алкілу)); і

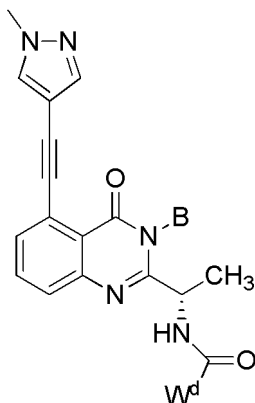


причому, коли W^d позначає , тоді R^1 не позначає водень, $Si(CH_3)_3$, $CH_2Si(CH_3)_3$, метил, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)NHSO_2CH_3$ або $(CH_2)_nNHC(O)R^{1x}$; $n=1$ або 2 ; R^{1x} позначає метил, C_2 алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл, або піролідініл, де алкен, циклогексил, цикlopентил, тетрагідрофураніл, фураніл або піролідініл

35

можуть бути в разі потреби заміщені однією або двома групами, незалежно вибраними з оксо і ціано

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули XIII,



XIII.

у якій В і W^d мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення В позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ або $-Si(R^6)_3$;

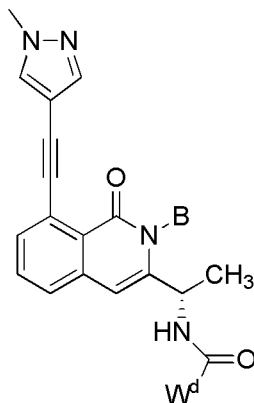
причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, ОН, алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH , CO (алкілу), $COOH$, COO (алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу), $S(O)_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу; і

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, ОН, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH , CO (алкілу), $COOH$, COO (алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу або $S(O)_2$ (алкілу)).

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули XIV:



XIV

у якій В і W^d мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення В позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ або $-Si(R^6)_3$;

причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

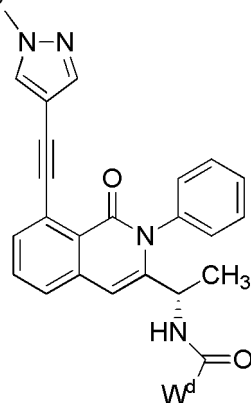
W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

причому кожен алкіл, алкеніл або алкініл можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, ОН, алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH , CO (алкілу), $COOH$, COO (алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу), $S(O)_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу; і

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу,

алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу), CON(алкіл)₂, S(O)(алкілу або S(O)₂(алкілу).

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули XV:

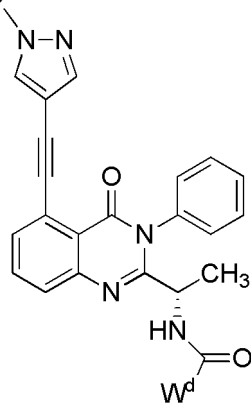


XV

у якій W^d має значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення W^d позначає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; і

причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу) або CON(алкіл)₂.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули XVI:

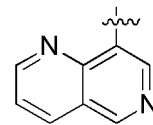


XVI

у якій W^d має значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення W^d позначає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; і

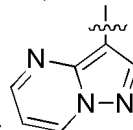
причому кожен циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути в разі потреби заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH₂, NH(алкілу), N(алкіл)₂, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), CONH₂, CONH(алкілу) або CON(алкіл)₂.

У деяких варіантах здійснення у формулах IX-XVI, W^d позначає

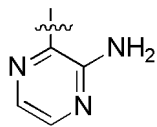


. У деяких

варіантах здійснення у формулах IX-XVI, W^d позначає

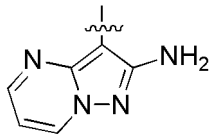


. У деяких варіантах здійснення



у формулах IX-XVI, W^d позначає

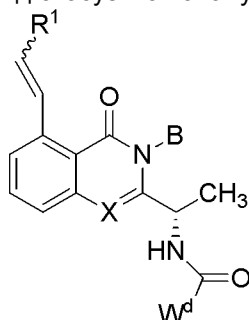
. У деяких варіантах здійснення у формулах IX-XVI,



W^d позначає

- У деяких варіантах здійснення у формулах I-XII R^1 не позначає водень. У деяких варіантах здійснення у формулах I-XII R^1 не позначає прямий або алкіл водень. У деяких варіантах здійснення у формулах I-XII R^1 не позначає прямої C_1 - C_3 або алкіл водень. У деяких варіантах здійснення у формулах I-XII R^1 не позначає або метил водень.

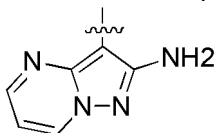
У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполуки Формули (A):



Формула (A),

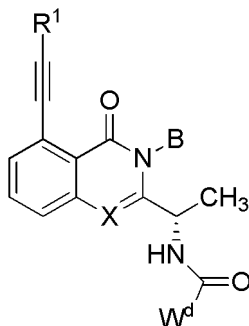
- або її фармацевтично прийнятної форми, у якій R^1 , B, W^d і X мають значення, визначені тут. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає алкіл або гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^1 позначає алкіл. У деяких варіантах здійснення B позначає феніл. У деяких варіантах здійснення, X позначає CH або N. У деяких варіантах здійснення, X позначає CH.

- У деяких варіантах здійснення, X позначає N. У деяких варіантах здійснення W^d позначає



У деяких варіантах здійснення сполука формули (A''), (A') або (A) є сумішшю транс і цис (наприклад, де R^1 являє собою транс або цис). У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою транс. У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою цис. У деяких варіантах здійснення відсоток транс до цис становить приблизно 50%, більше ніж приблизно 50%, більше ніж приблизно 55%, більше ніж приблизно 60%, більше ніж приблизно 65%, більше ніж приблизно 70%, більше ніж приблизно 75%, більше ніж приблизно 80%, більше ніж приблизно 85%, більше ніж приблизно 90%, більше ніж приблизно 95%, більше ніж приблизно 96%, більш чим приблизно 97%, більше ніж приблизно 98% або більше ніж приблизно 99%.

В одному варіанті здійснення винахід стосується сполуки Формули XVII:



Формула XVII,

у якій:

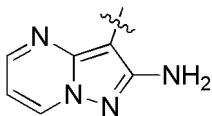
- R^1 і B позначають, кожен незалежно, прямий або розгалужений алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ або $-Si(R^6)_3$;


причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 позначають, кожен незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d позначає гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або арил; і

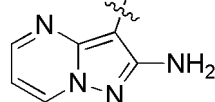
X позначає СН або N;

5 причому, коли X позначає CH, В позначає незаміщений феніл, W^d позначає



 $\text{N}=\text{N}$, і R^1 позначає прямий алкіл, тоді прямий алкіл містить щонайменше три послідовно зв'язані атоми вуглецю;

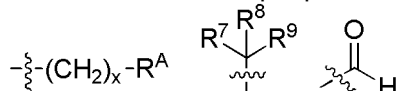
причому, коли X позначає CH , W позначає незаміщений феніл, і W^d позначає





, тоді R^1 не позначає $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

10 або її фармавцетично прийнятної форми.

У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, R¹ позначає розгалужений алкіл, 5- або 6-членний арил, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний циклоалкіл або 5-6-членний



гетероциклоалкіл, $\xi (\text{CH}_2)_x \text{R}$, , H, циклопропіл або метил,

15 причому R^A позначає гідроксил, алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

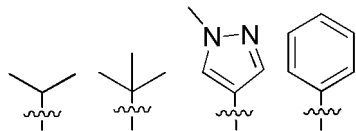
$x=1, 2, 3, 4, 5$ або 6 ;

R^7 , R^8 і R^9 позначають, кожен незалежно, водень, гідроксил, алкокси, аміно, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, причому щонайменше два з R^7 , R^8 і R^9 не є воднем.

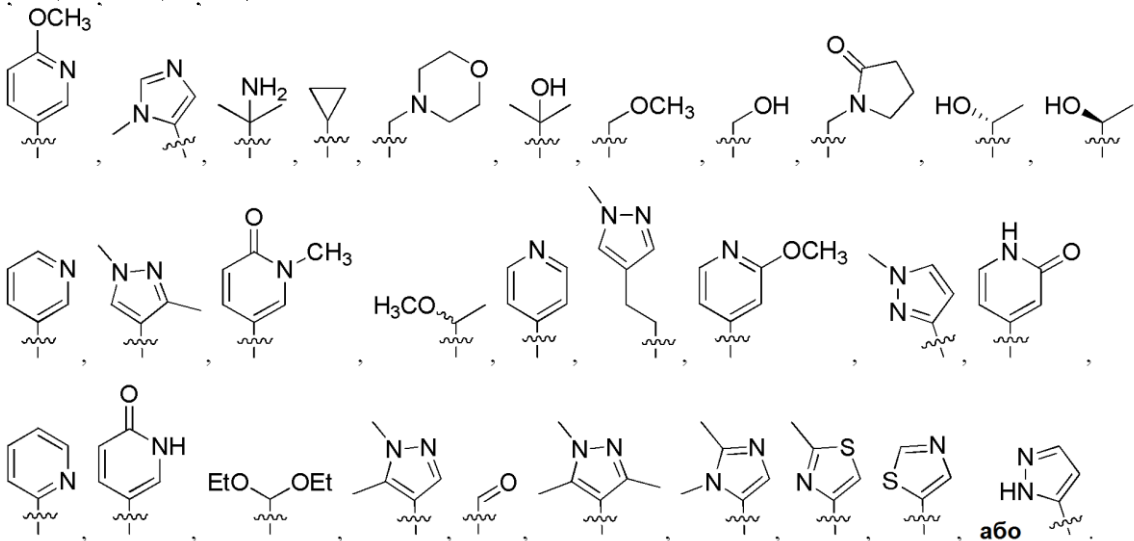
20 У деяких варіантах здійснення у формулі XVII R^A позначає гідроксил, алкокси або гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, R^7 , R^8 і R^9 позначають, незалежно, алкіл з 1-4 атомів вуглецю, аміно, гідроксил або алкокси з 1-4 атомів вуглецю.

У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, R^1 позначає: метил,



25





У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, В позначає феніл, заміщений 0, 1, 2, або 3 R^Z.

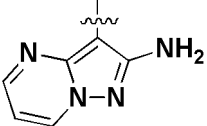
У деяких варіантах здійснення V формули R^Z , Z позначає феніл, заміншений 0, 1, 2 або 3 Rⁿ. У деяких варіантах здійснення В позначає незаміщений феніл. У деяких варіантах здійснення В позначає феніл, заміншений 1 або 2 R^Z. У деяких варіантах здійснення, R^Z позначає або галоген

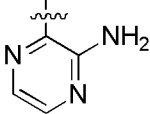
алкіл. У деяких варіантах здійснення В позначає метил, ізопропіл або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення В позначає циклогексил або в разі потреби заміщений алкіл.

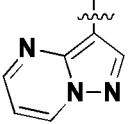
У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, В позначає арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

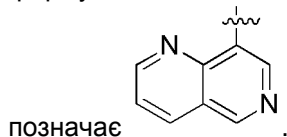
- 5 У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, В позначає 5- або 6-членний арил або 3-6-членний циклоалкіл.

У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, В позначає  або .

У деяких варіантах здійснення у формулі XVII W^d позначає . У деяких

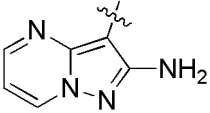
варіантах здійснення у формулі XVII W^d позначає . У деяких варіантах здійснення у

- 10 формулі XVII W^d позначає . У деяких варіантах здійснення у формулі XVII W^d

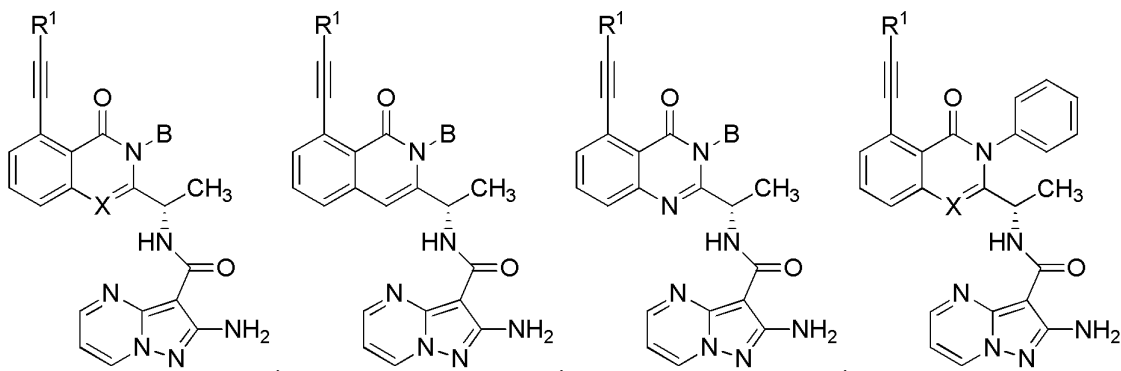


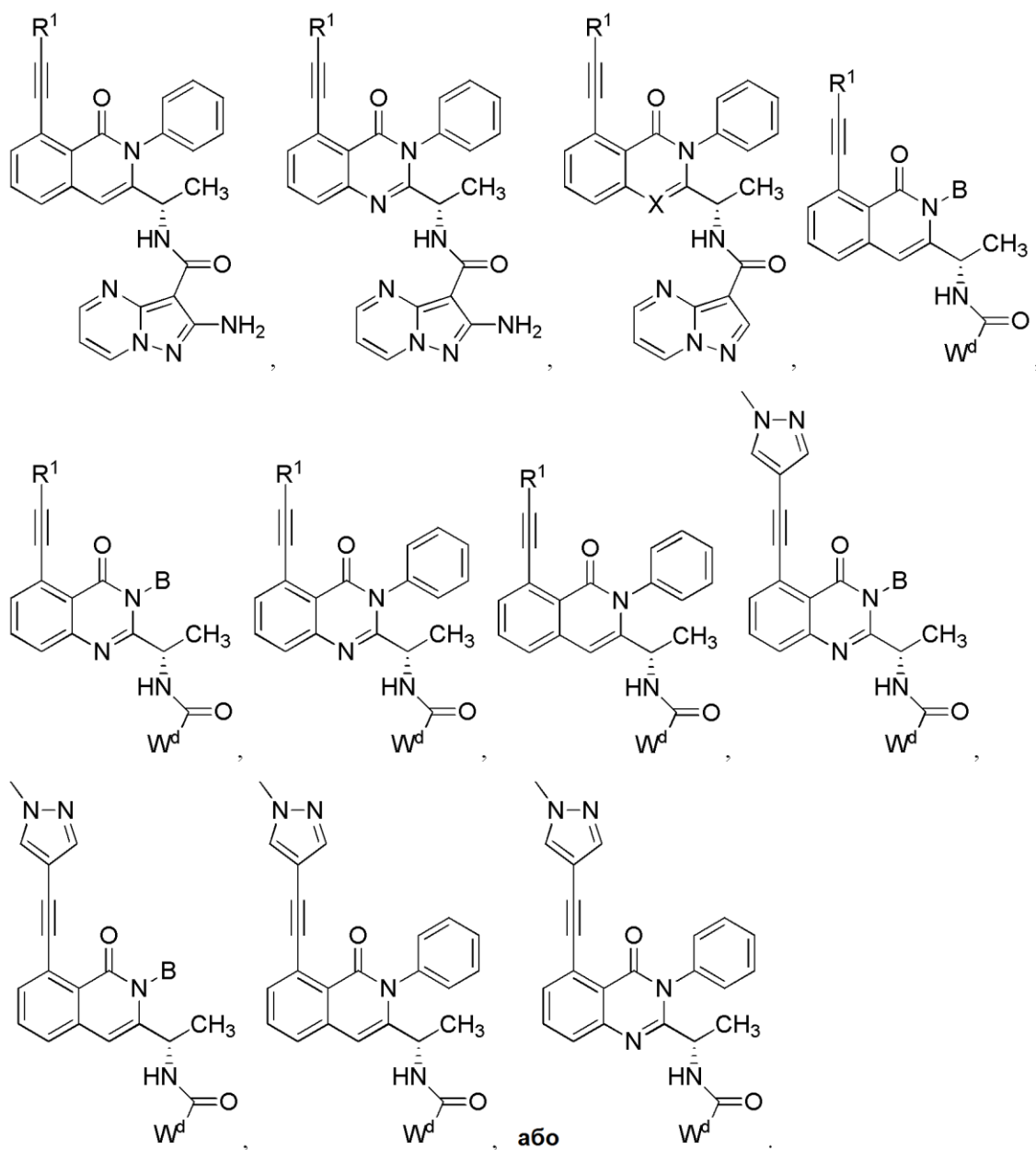
У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, Х позначає СН. У деяких варіантах здійснення, Х позначає N.

У деяких варіантах здійснення у формулі XVII, коли Х позначає СН, В позначає незаміщений

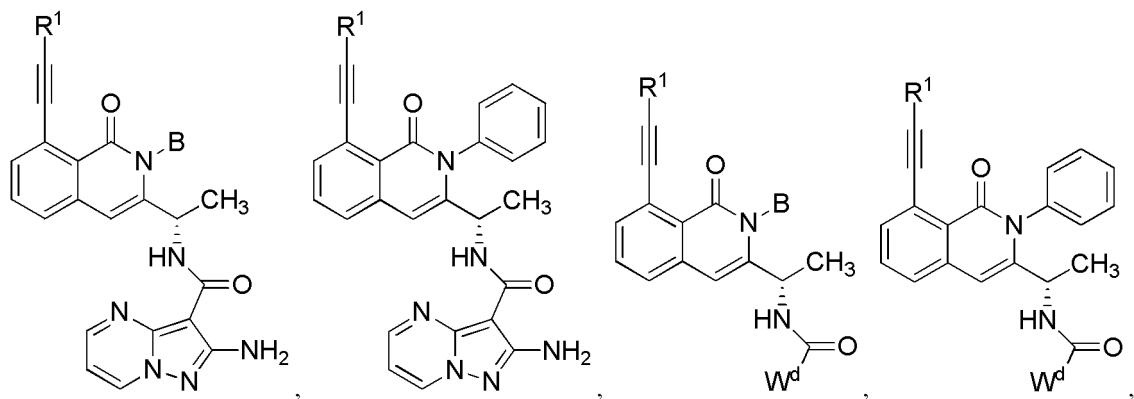
- 15 феніл; W^d позначає , і R^1 позначає прямий алкіл, прямий алкіл містить щонайменше чотири послідовно зв'язані атоми вуглецю.

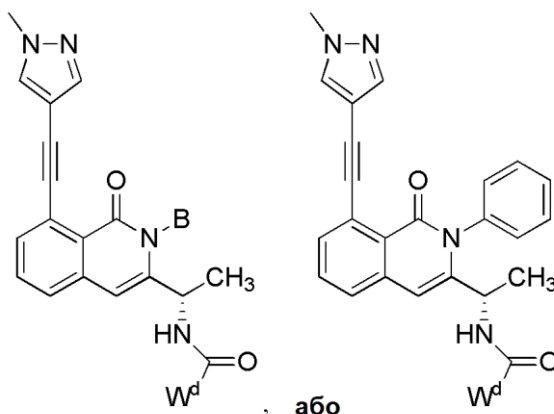
У деяких варіантах здійснення у формулі XVII сполуки мають наступну формулу:





У деяких варіантах здійснення у формулі XVII сполука має наступну формулу:

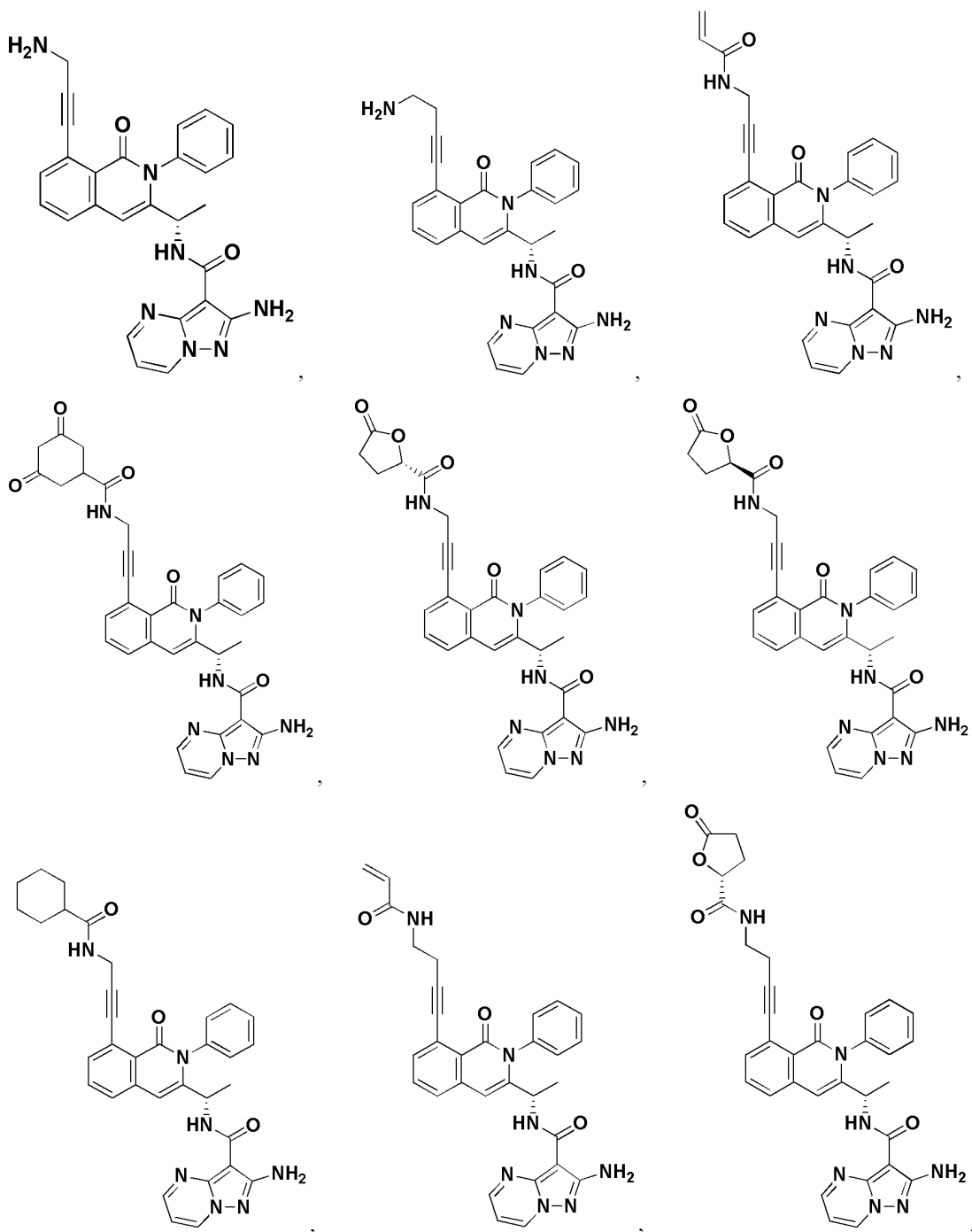


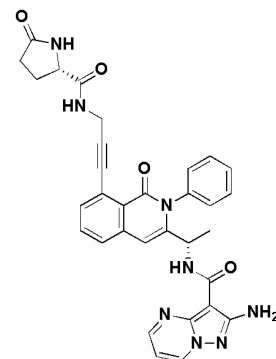
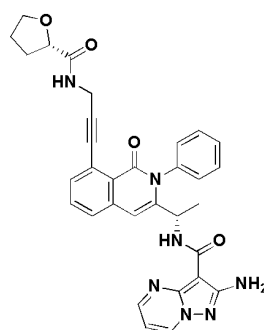
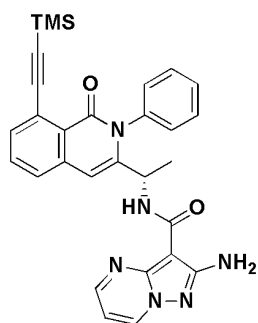
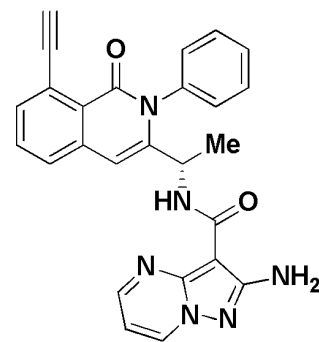
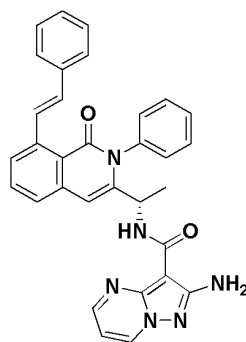
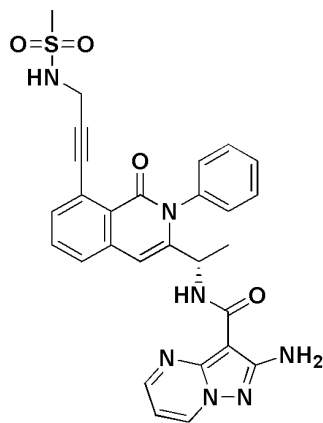
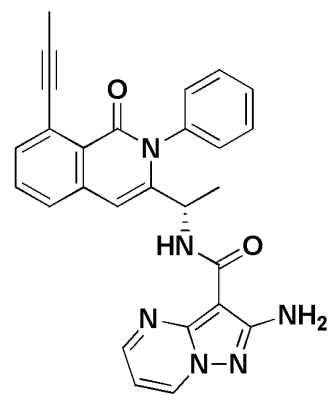
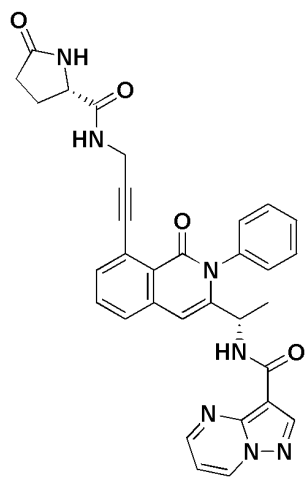
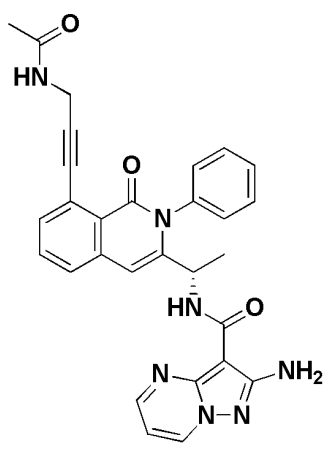
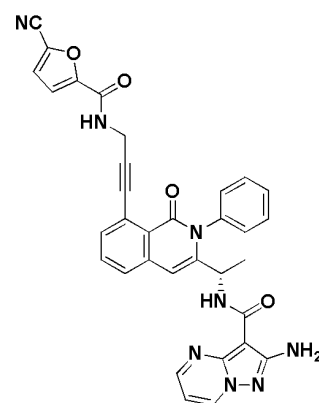
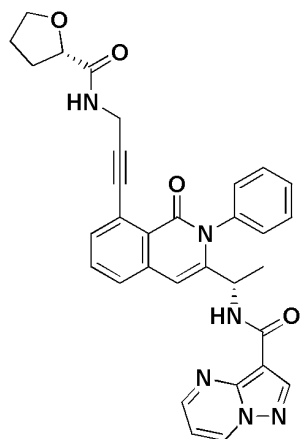
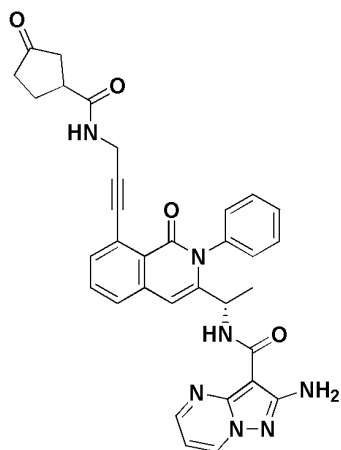


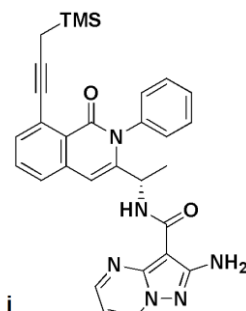
У деяких варіантах здійснення, алкіл являє собою C_1-C_8 алкіл. У деяких варіантах здійснення, алкіл являє собою C_1-C_6 алкіл. В іншому варіанті здійснення, алкіл являє собою C_1-C_3 алкіл. У деяких варіантах здійснення алкеніл являє собою C_2-C_8 алкеніл. У деяких варіантах здійснення алкеніл являє собою C_2-C_6 алкеніл. В іншому варіанті здійснення алкеніл являє собою C_2-C_3 алкеніл. У деяких варіантах здійснення алкініл являє собою C_2-C_8 алкініл. У деяких варіантах здійснення алкініл являє собою C_2-C_6 алкініл. В іншому варіанті здійснення алкініл являє собою C_2-C_3 алкініл.

У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою C_3-C_8 циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою C_3-C_6 циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою C_3-C_4 циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл являє собою 3-14 членний насичений або частково насичений цикл, що містить один або трохи гетероатомів, вибраних із групи, що становить з N, O і S. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл є 3-10 членним. В іншому варіанті здійснення гетероциклоалкіл є 3-6 членним. В іншому варіанті здійснення гетероциклоалкіл -6 членним. У деяких варіантах здійснення арил являє собою ароматичний цикл C_6-C_{14} . У деяких варіантах здійснення арил являє собою C_6-C_{10} . В іншому варіанті здійснення арил являє собою C_6 . У деяких варіантах здійснення гетероарил являє собою 5-14 членний ароматичний цикл, що містить один або більш гетероатомів, вибраних із групи, що становить з N, O і S. У деяких варіантах здійснення гетероарил є 5-10 членним. В іншому варіанті здійснення гетероарил є 5-6 членним. В іншому варіанті здійснення гетероарил є 6-членним.

У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом не є сполукою, вибраною з:







У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I''), (I'), (I), (A''), (A') або (A) знаходиться в (S)-стереохімічній конфігурації.

У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I''), (I'), (I), (A''), (A') або (A) є S-енантіомером, що має енантіомерний чистоту більше ніж 75%.

У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 3, Таблиці 4, Таблиці 5, Таблиці 6, Таблиці 7, Таблиці 8, Таблиці 9, Таблиці 10, Таблиці 11, Таблиці 12, Таблиці 13 або Таблиці 14, або її фармацевтично прийнятною формою.

У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 3, Таблиці 4, Таблиці 5 або Таблиці 6, або її фармацевтично прийнятною формою.

У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 3 або Таблиці 4, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 3, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 5, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 7, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 9, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 11, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 13, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 4, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 6, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 8, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 10, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 12, або її фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення сполука Формули (I') або (A') є сполукою, представленою у Таблиці 14, або її фармацевтично прийнятною формою.

Таблица 3

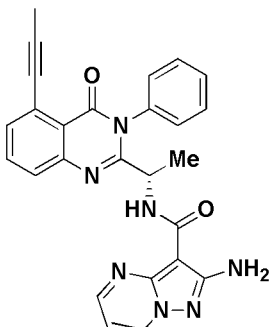
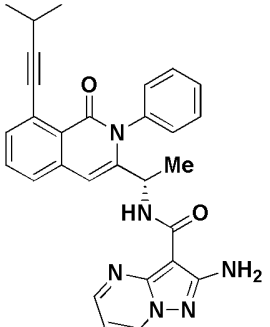
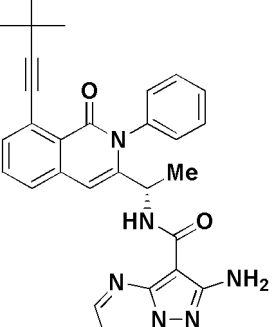
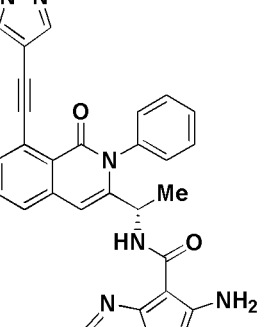
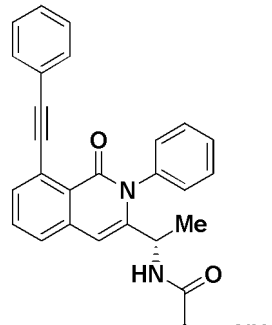
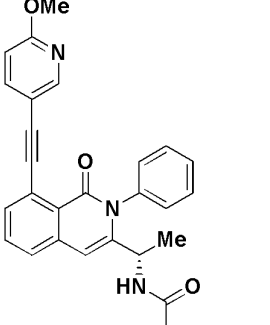
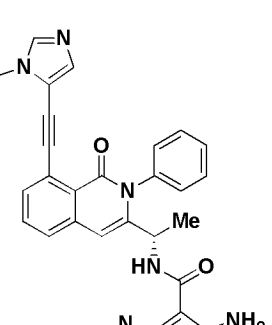
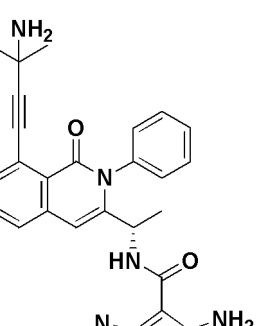
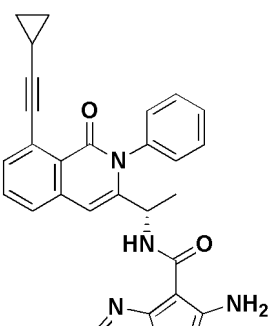
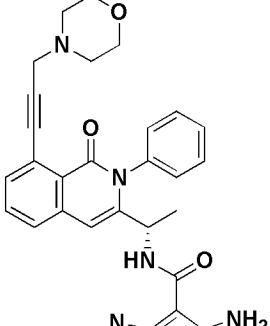
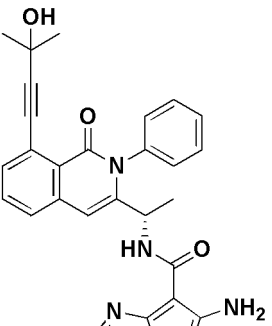
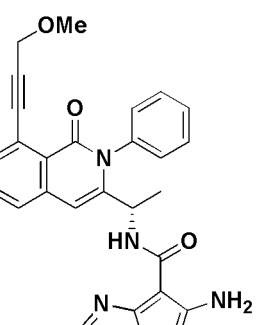
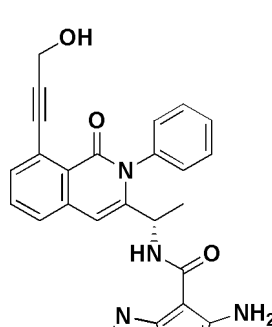
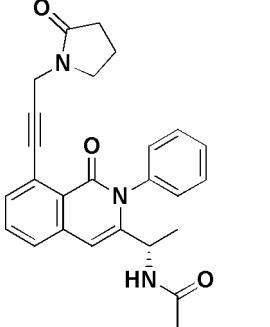
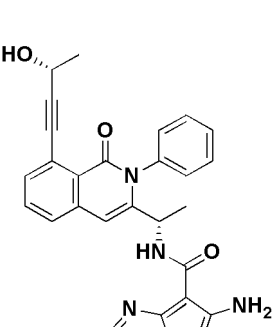
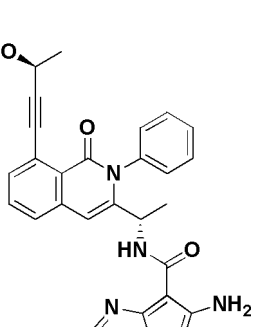
 <p>Сполука 1,</p>	 <p>Сполука 2,</p>	 <p>Сполука 3,</p>	 <p>Сполука 4,</p>
 <p>Сполука 5,</p>	 <p>Сполука 6,</p>	 <p>Сполука 7,</p>	 <p>Сполука 8,</p>
 <p>Сполука 9,</p>	 <p>Сполука 10,</p>	 <p>Сполука 11,</p>	 <p>Сполука 12,</p>
 <p>Сполука 13,</p>	 <p>Сполука 14,</p>	 <p>Сполука 15,</p>	 <p>Сполука 16,</p>

Таблица 3 (продовження)

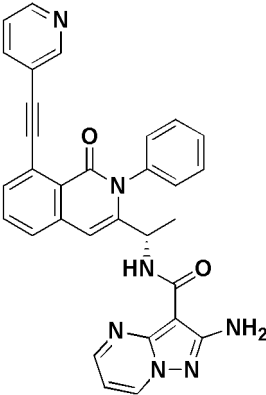
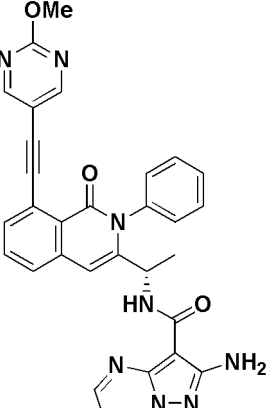
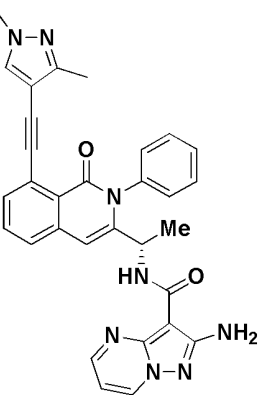
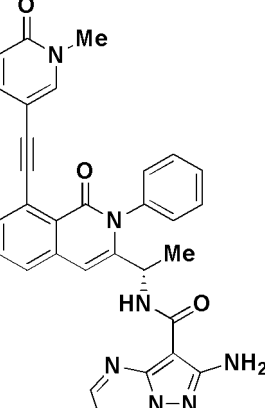
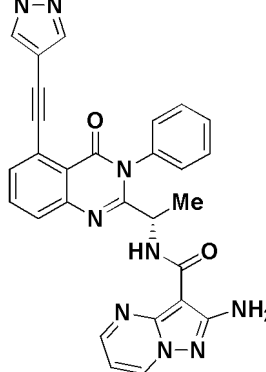
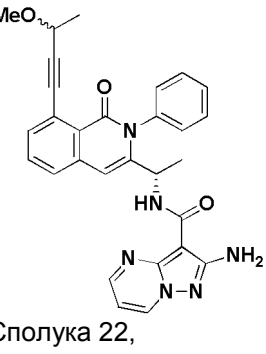
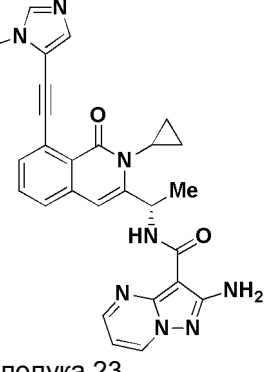
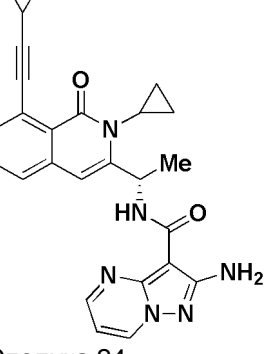
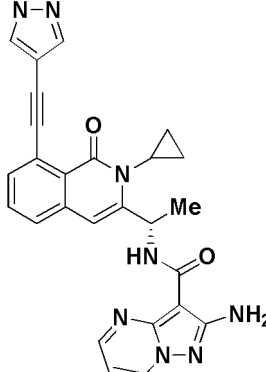
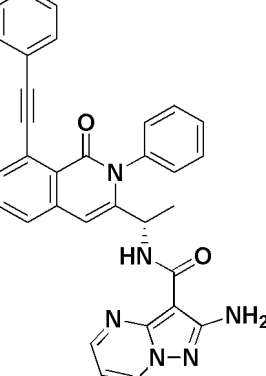
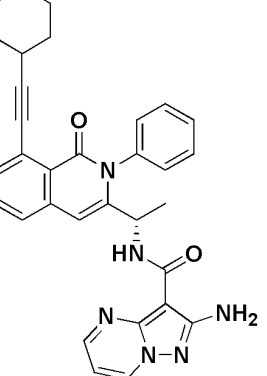
 <p>Сполука 17,</p>	 <p>Сполука 18,</p>	 <p>Сполука 19,</p>	 <p>Сполука 20,</p>
 <p>Сполука 21,</p>	 <p>Сполука 22,</p>	 <p>Сполука 23,</p>	 <p>Сполука 24,</p>
 <p>Сполука 25,</p>	 <p>Сполука 26,</p>	 <p>Сполука 27,</p>	

Таблица 3 (продовження)

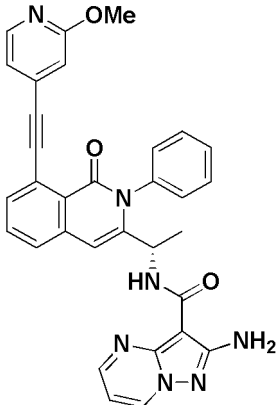
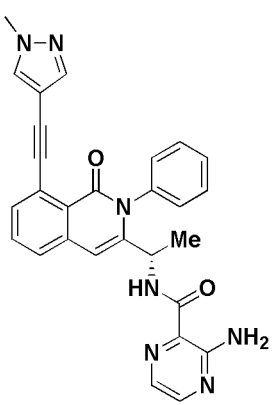
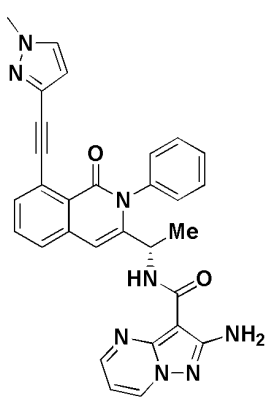
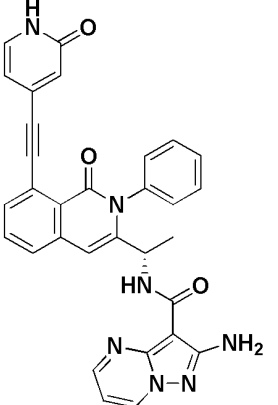
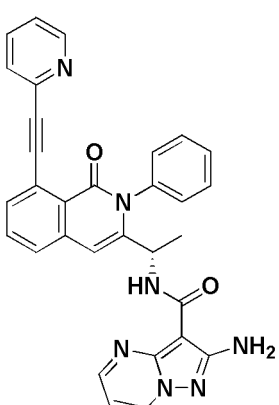
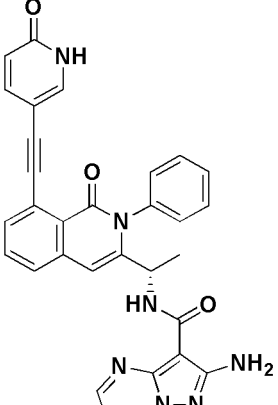
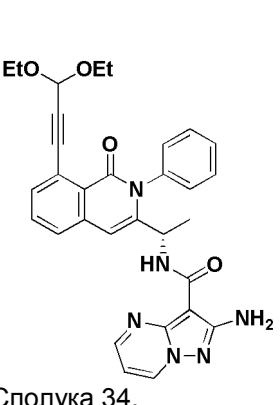
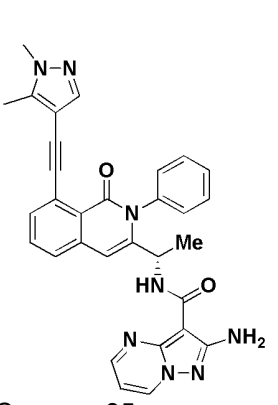
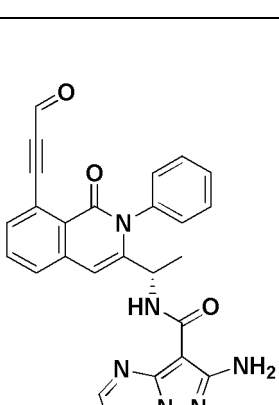
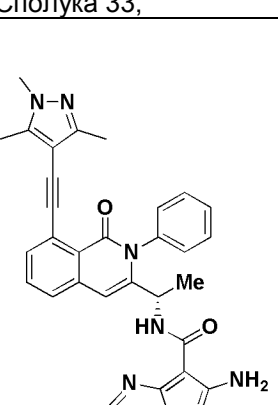
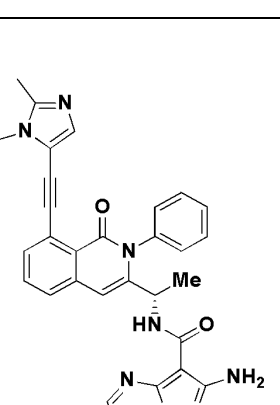
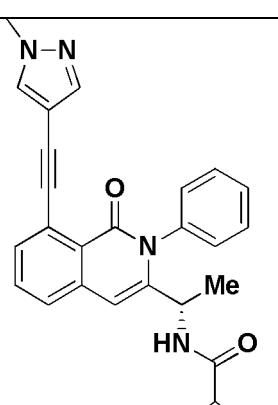
 <p>Сполука 28,</p>	 <p>Сполука 29,</p>	 <p>Сполука 30,</p>	 <p>Сполука 31,</p>
 <p>Сполука 32,</p>	 <p>Сполука 33,</p>	 <p>Сполука 34,</p>	 <p>Сполука 35,</p>
 <p>Сполука 36,</p>	 <p>Сполука 37,</p>	 <p>Сполука 38,</p>	 <p>Сполука 39,</p>

Таблица 3 (продовження)

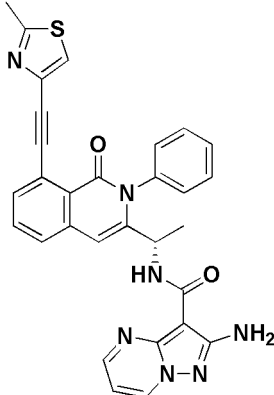
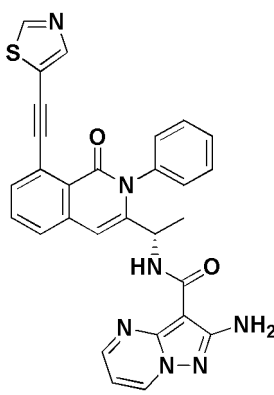
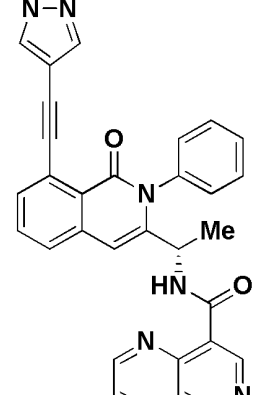
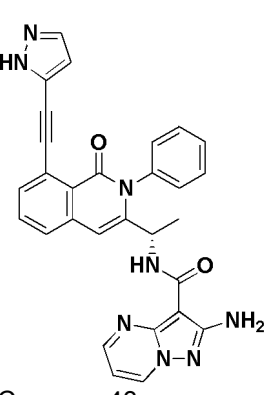
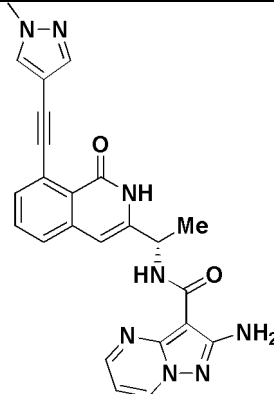
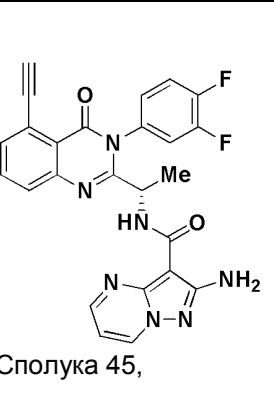
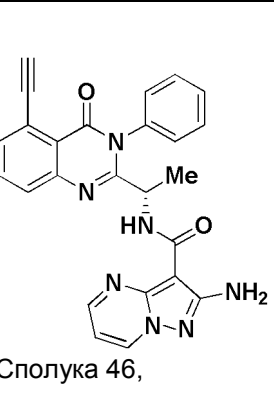
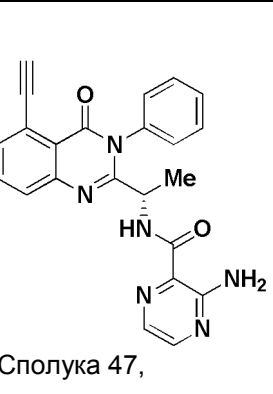
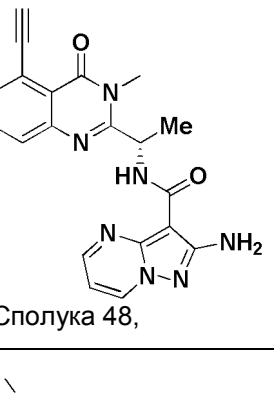
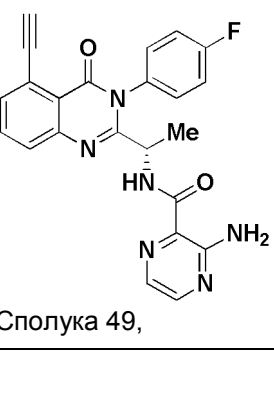
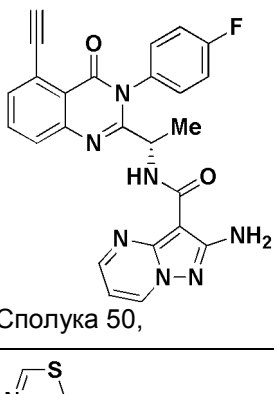
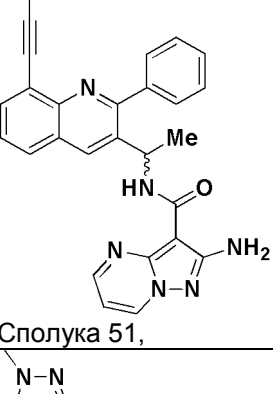
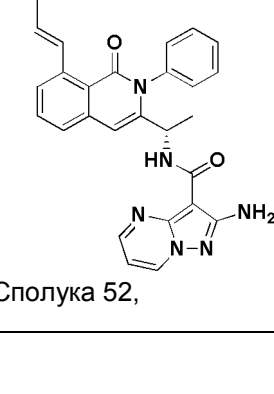
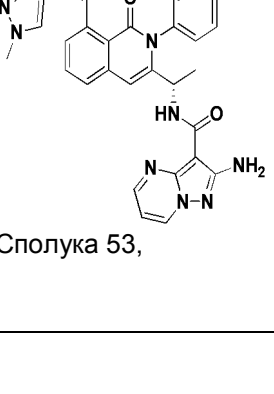
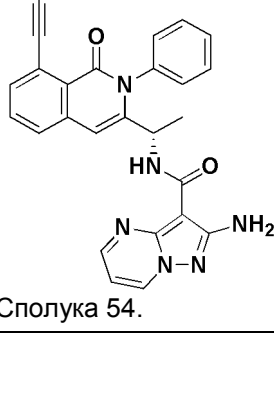
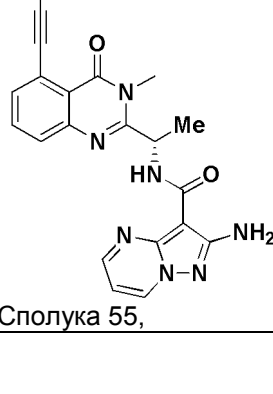
 <p>Сполука 40,</p>	 <p>Сполука 41,</p>	 <p>Сполука 42,</p>	 <p>Сполука 43,</p>
 <p>Сполука 44,</p>	 <p>Сполука 45,</p>	 <p>Сполука 46,</p>	 <p>Сполука 47,</p>
 <p>Сполука 48,</p>	 <p>Сполука 49,</p>	 <p>Сполука 50,</p>	 <p>Сполука 51,</p>
 <p>Сполука 52,</p>	 <p>Сполука 53,</p>	 <p>Сполука 54.</p>	 <p>Сполука 55,</p>

Таблица 3 (продовження)

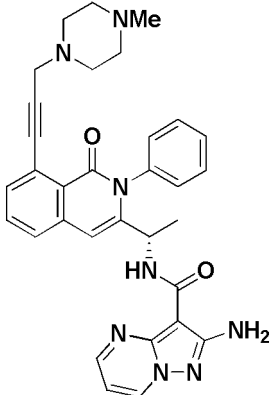
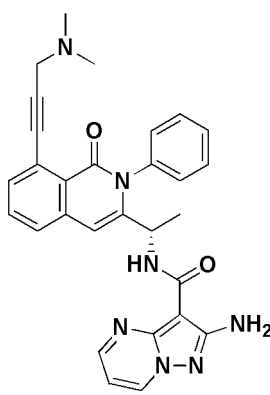
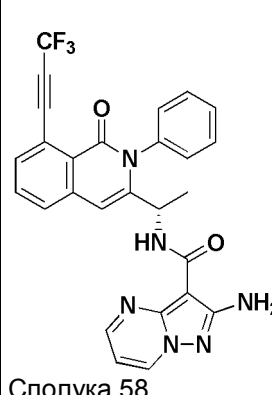
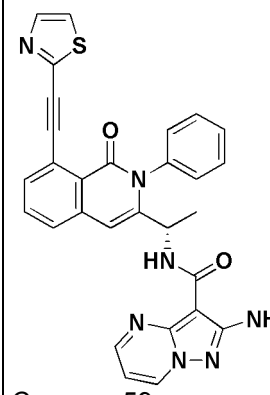
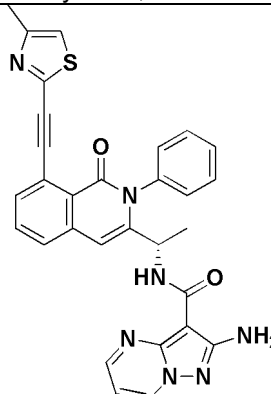
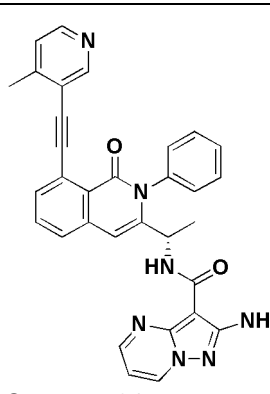
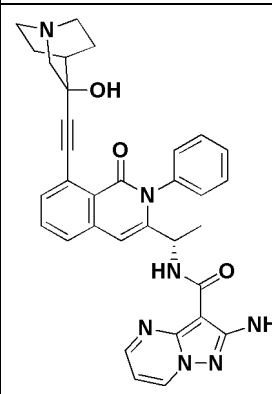
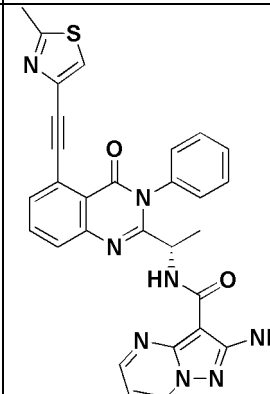
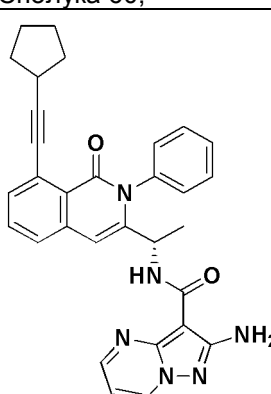
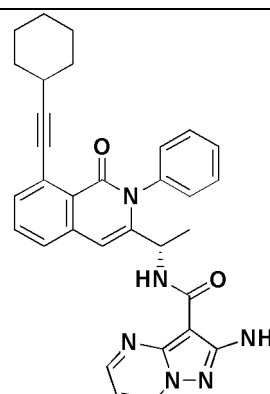
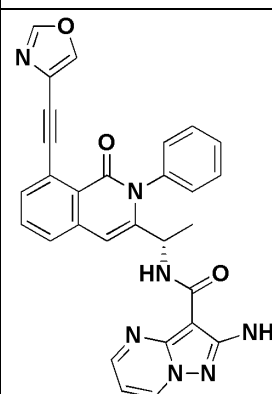
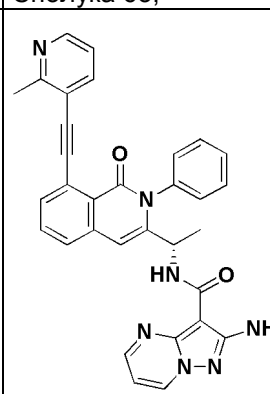
 <p>Сполука 56,</p>	 <p>Сполука 57,</p>	 <p>Сполука 58,</p>	 <p>Сполука 59,</p>
 <p>Сполука 60,</p>	 <p>Сполука 61,</p>	 <p>Сполука 62,</p>	 <p>Сполука 63,</p>
 <p>Сполука 64,</p>	 <p>Сполука 65,</p>	 <p>Сполука 66,</p>	 <p>Сполука 67,</p>

Таблица 3 (продовження)

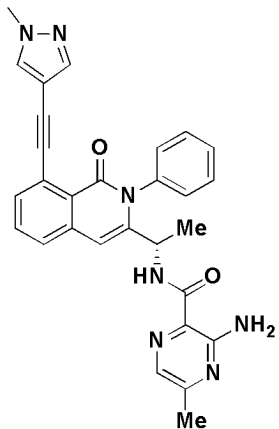
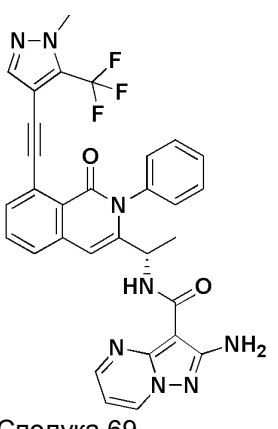
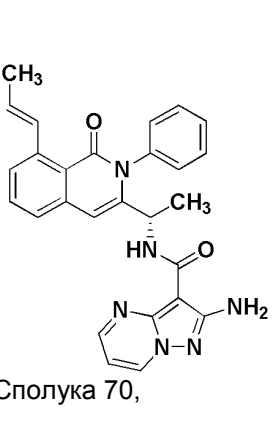
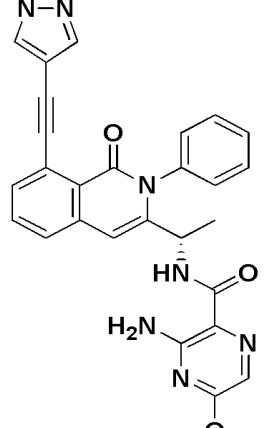
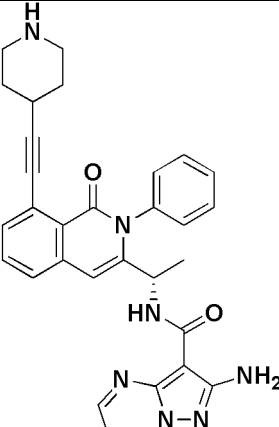
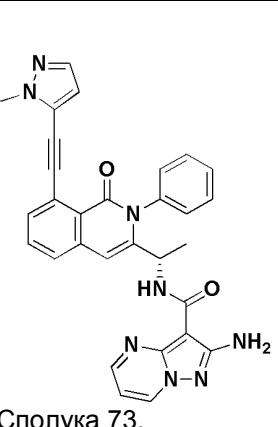
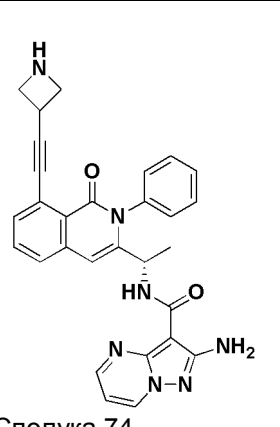
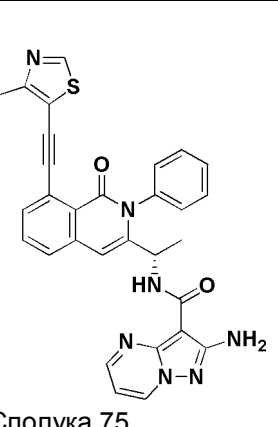
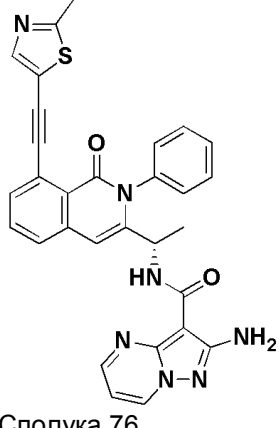
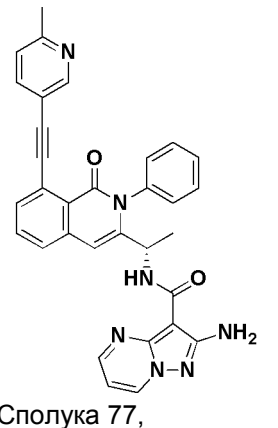
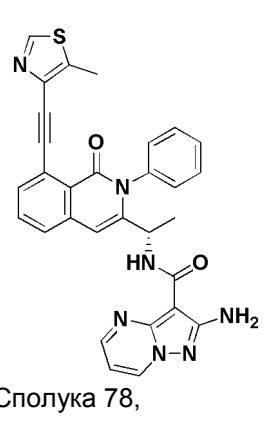
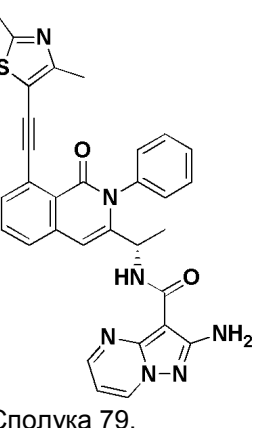
 <p>Сполука 68,</p>	 <p>Сполука 69,</p>	 <p>Сполука 70,</p>	 <p>Сполука 71,</p>
 <p>Сполука 72,</p>	 <p>Сполука 73,</p>	 <p>Сполука 74,</p>	 <p>Сполука 75,</p>
 <p>Сполука 76,</p>	 <p>Сполука 77,</p>	 <p>Сполука 78,</p>	 <p>Сполука 79,</p>

Таблица 3 (продовження)

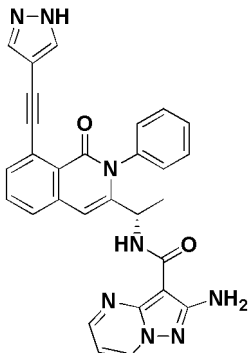
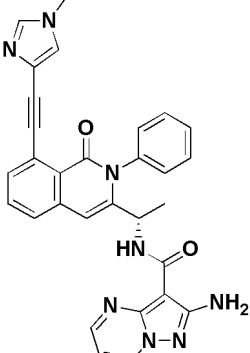
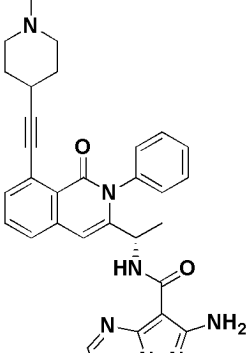
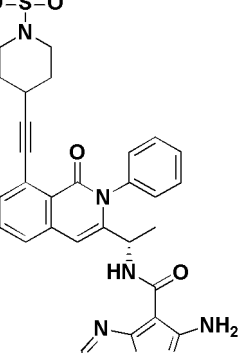
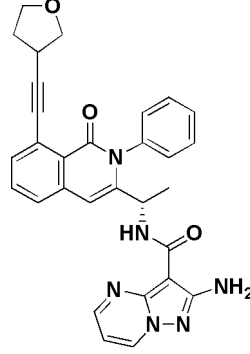
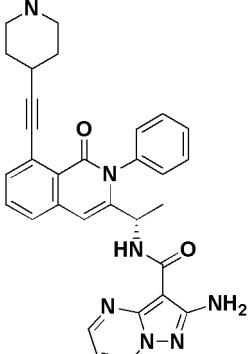
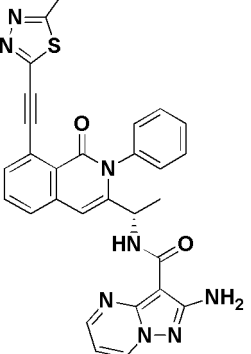
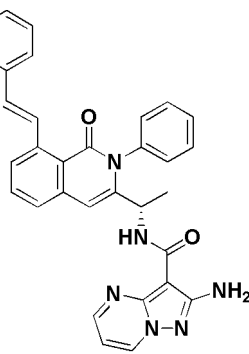
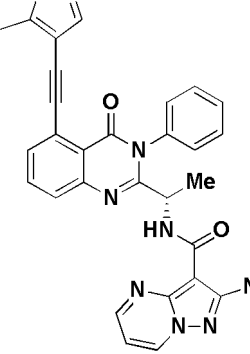
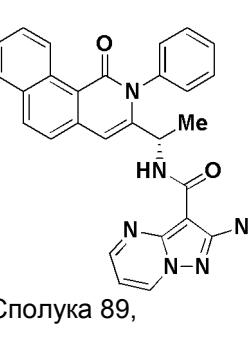
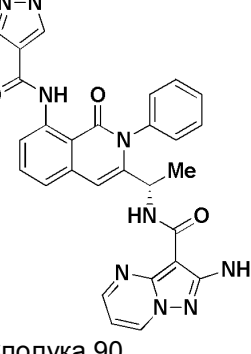
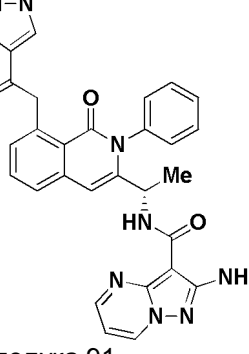
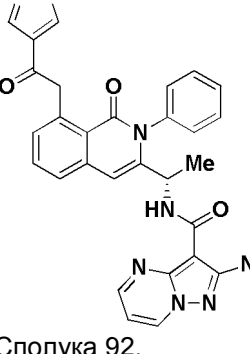
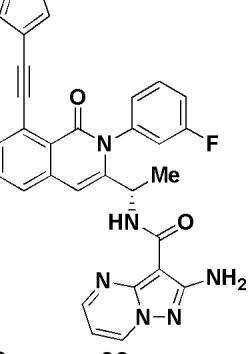
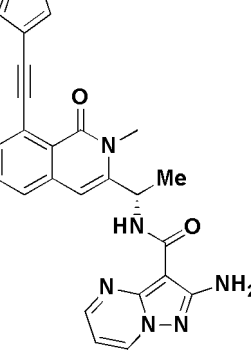
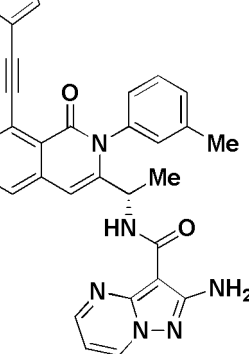
 <p>Сполука 80,</p>	 <p>Сполука 81,</p>	 <p>Сполука 82,</p>	 <p>Сполука 83,</p>
 <p>Сполука 84,</p>	 <p>Сполука 85,</p>	 <p>Сполука 86,</p>	 <p>Сполука 87,</p>
 <p>Сполука 88,</p>	 <p>Сполука 89,</p>	 <p>Сполука 90,</p>	 <p>Сполука 91,</p>
 <p>Сполука 92,</p>	 <p>Сполука 93,</p>	 <p>Сполука 94,</p>	 <p>Сполука 95,</p>

Таблица 3 (продовження)

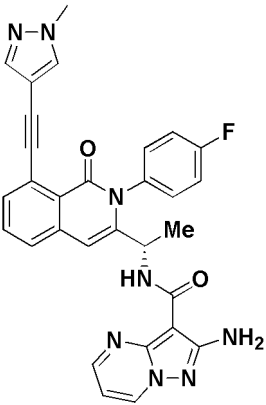
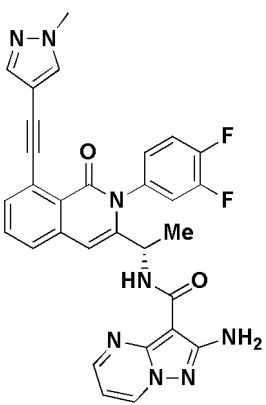
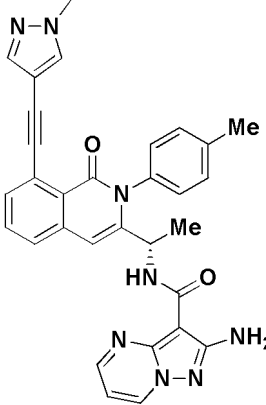
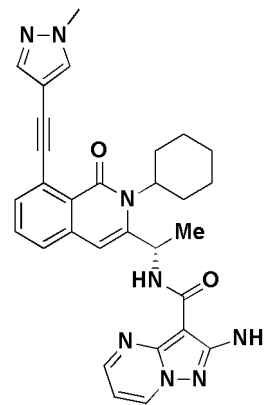
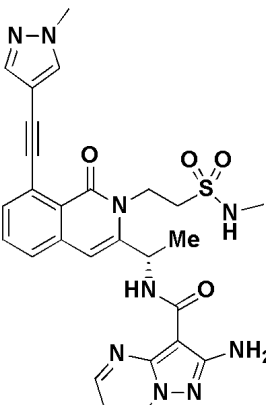
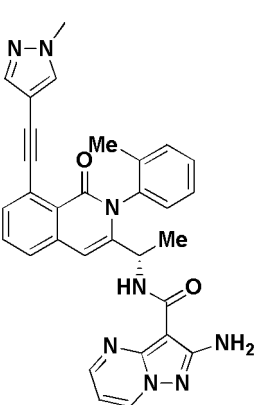
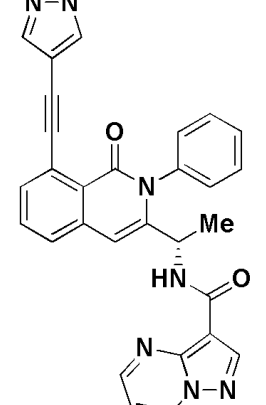
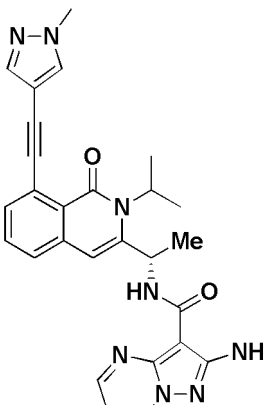
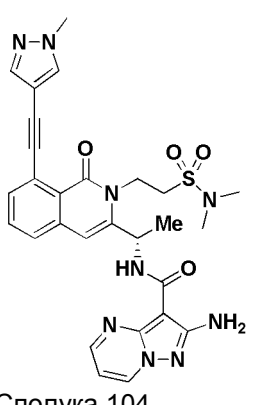
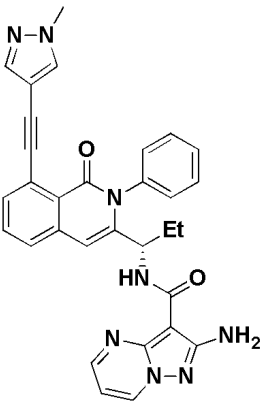
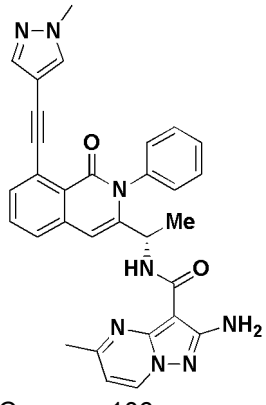
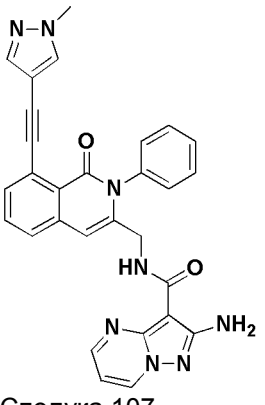
 <p>Сполука 96,</p>	 <p>Сполука 97,</p>	 <p>Сполука 98,</p>	 <p>Сполука 99,</p>
 <p>Сполука 100,</p>	 <p>Сполука 101,</p>	 <p>Сполука 102,</p>	 <p>Сполука 103,</p>
 <p>Сполука 104,</p>	 <p>Сполука 105,</p>	 <p>Сполука 106,</p>	 <p>Сполука 107,</p>

Таблица 3 (продовження)

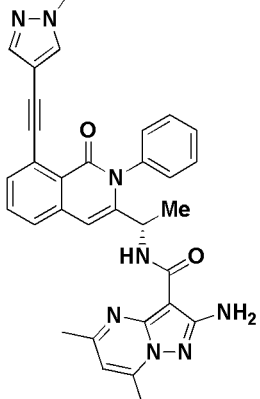
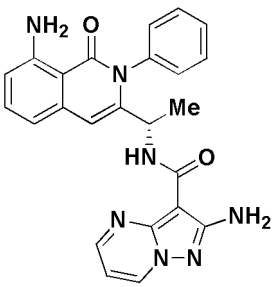
 <p>Сполука 108,</p>	 <p>Сполука 109,</p>		
---	---	--	--

Таблица 4

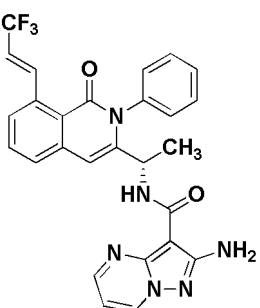
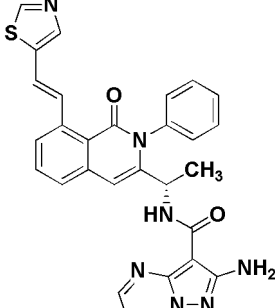
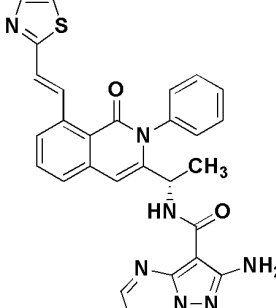
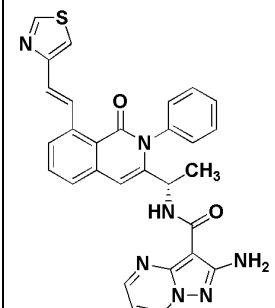
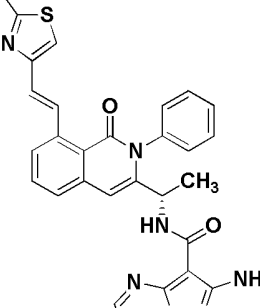
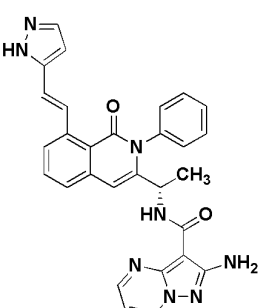
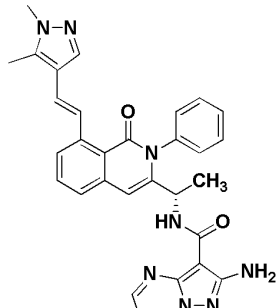
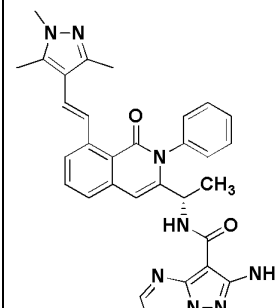
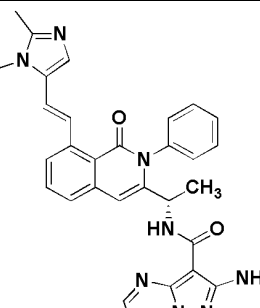
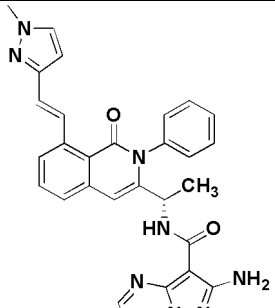
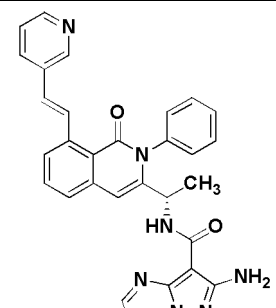
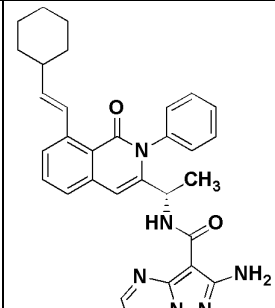
 <p>Сполука 1001,</p>	 <p>Сполука 1002,</p>	 <p>Сполука 1003,</p>	 <p>Сполука 1004,</p>
 <p>Сполука 1005,</p>	 <p>Сполука 1006,</p>	 <p>Сполука 1007,</p>	 <p>Сполука 1008,</p>
 <p>Сполука 1009,</p>	 <p>Сполука 1010,</p>	 <p>Сполука 1011,</p>	 <p>Сполука 1012,</p>

Таблица 4 (продовження)

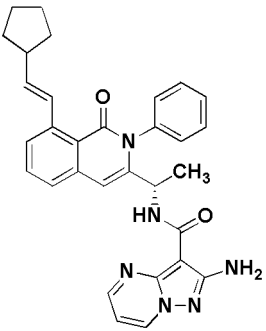
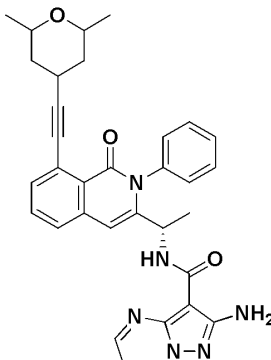
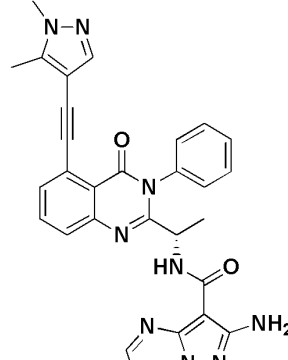
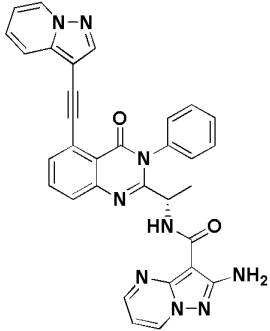
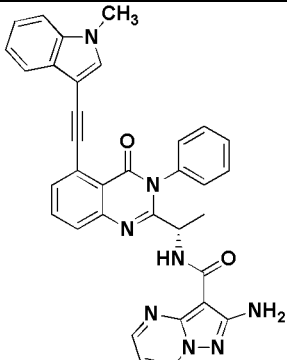
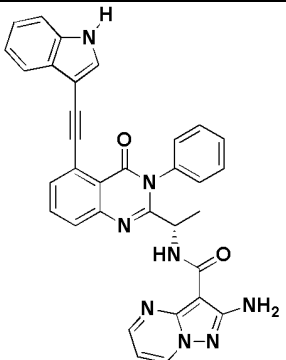
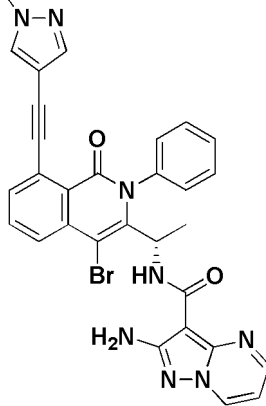
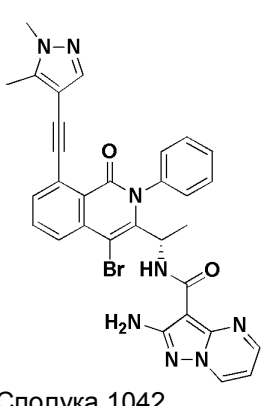
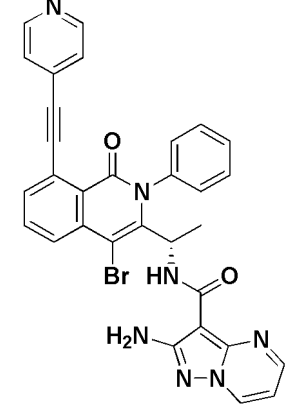
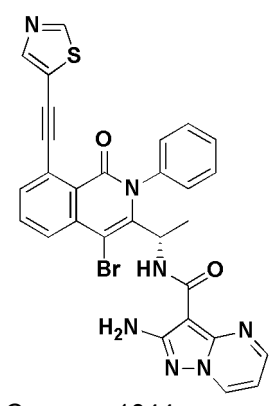
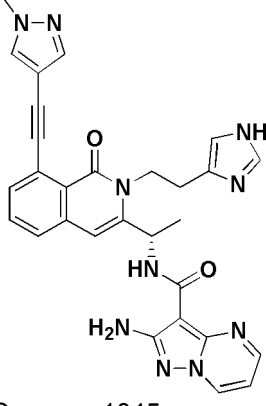
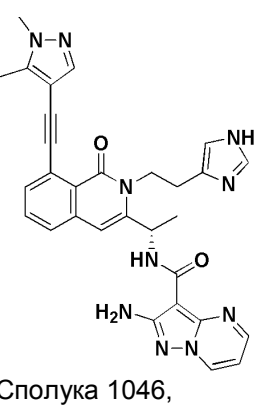
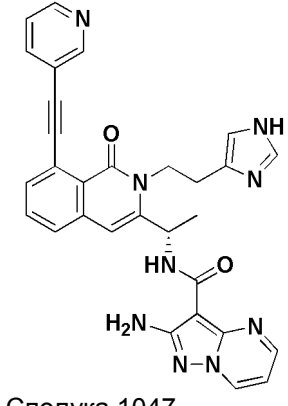
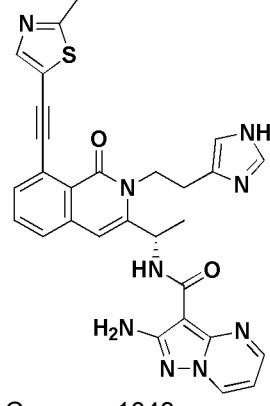
 <p>Сполука 1013,</p>	 <p>Сполука 1014,</p>	 <p>Сполука 1015,</p>	 <p>Сполука 1016,</p>
 <p>Сполука 1017,</p>	 <p>Сполука 1018,</p>		
 <p>Сполука 1041,</p>	 <p>Сполука 1042,</p>	 <p>Сполука 1043,</p>	 <p>Сполука 1044,</p>
 <p>Сполука 1045,</p>	 <p>Сполука 1046,</p>	 <p>Сполука 1047,</p>	 <p>Сполука 1048,</p>

Таблица 4 (продовження)

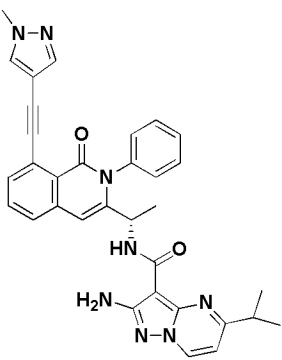
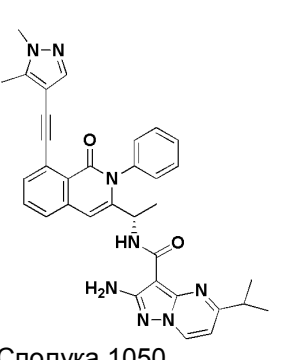
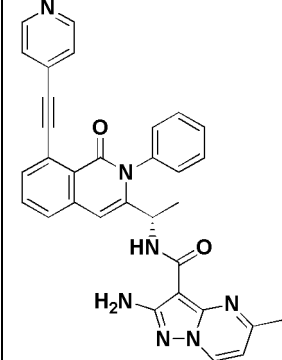
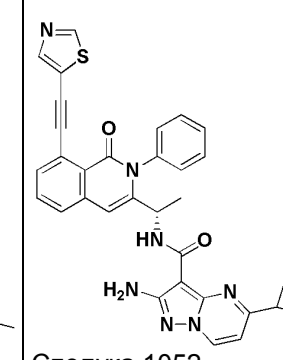
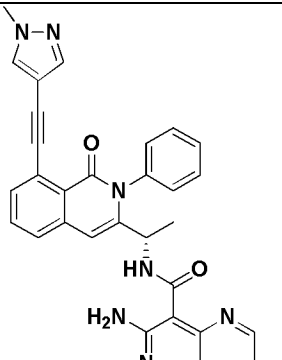
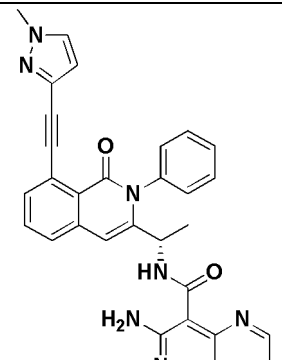
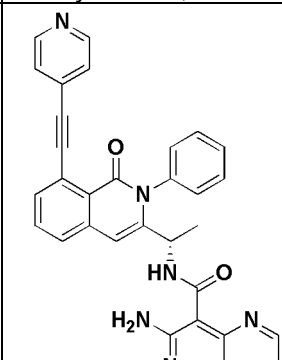
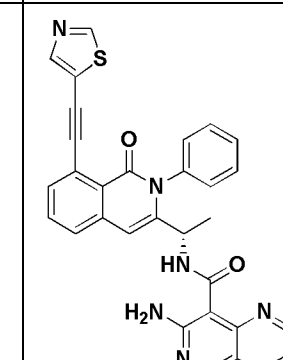
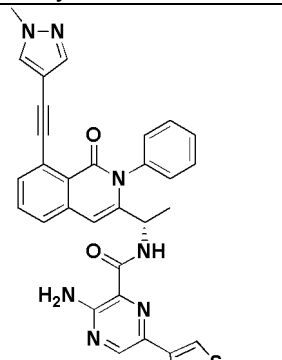
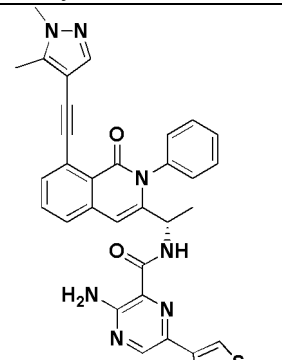
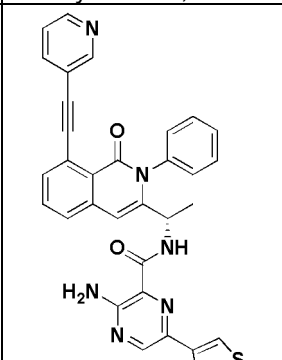
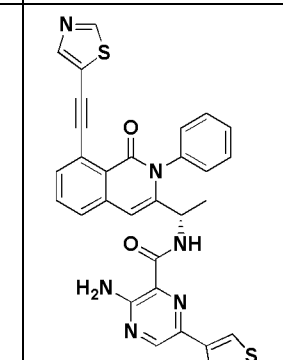
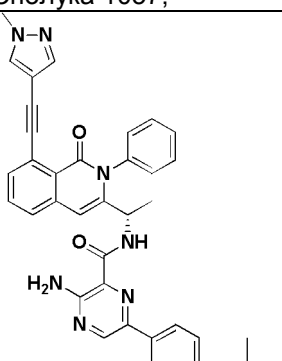
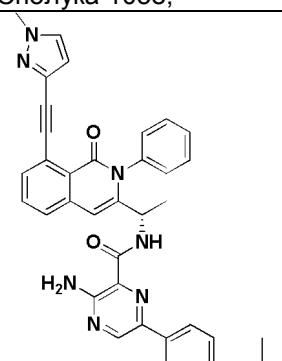
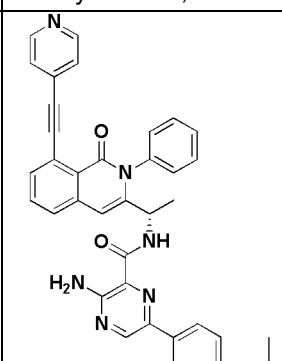
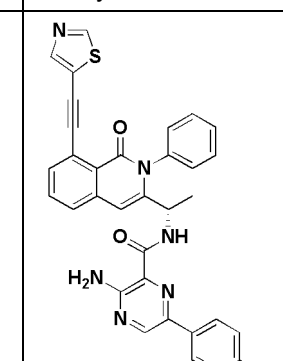
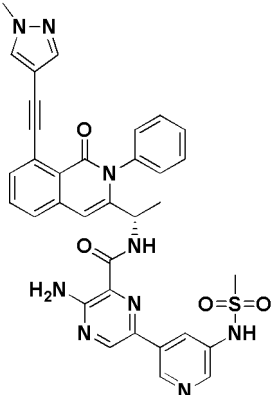
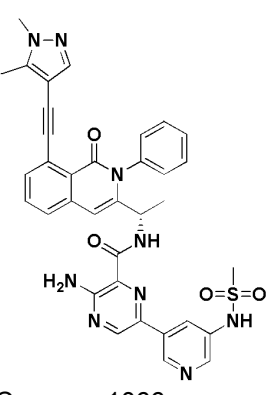
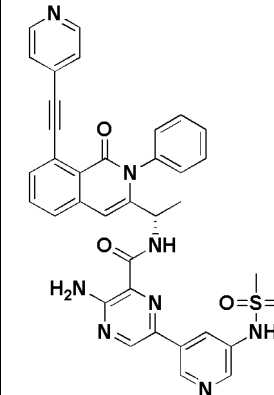
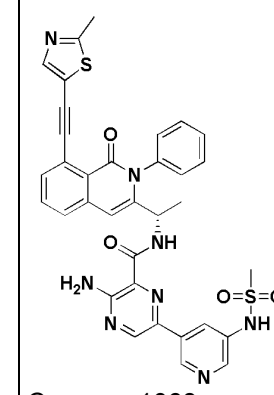
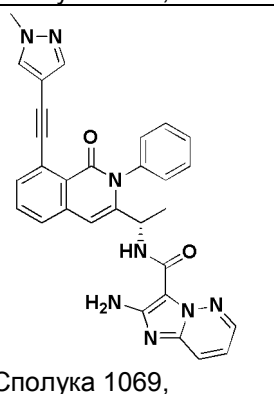
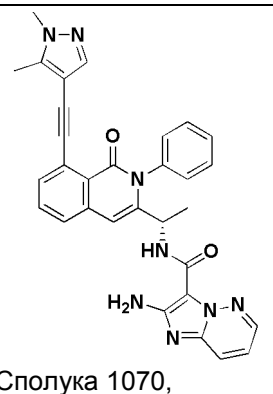
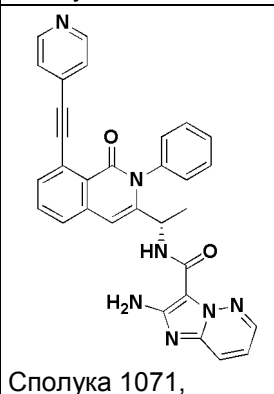
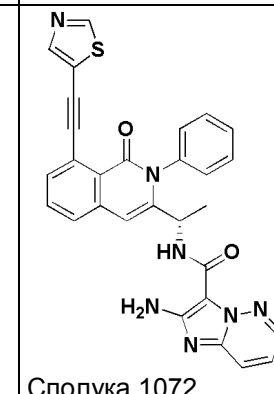
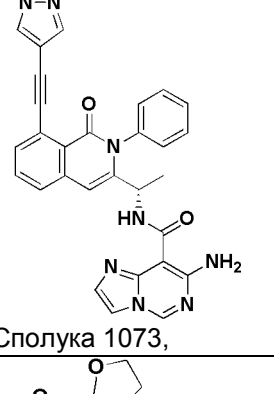
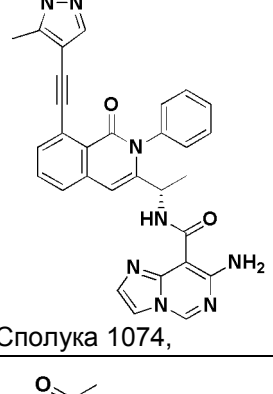
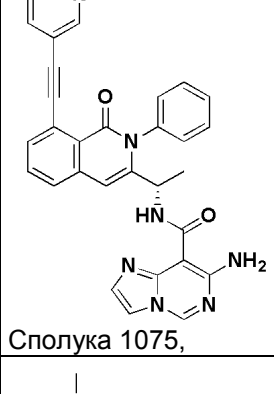
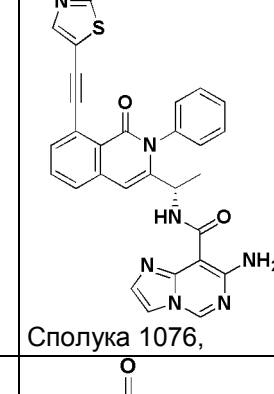
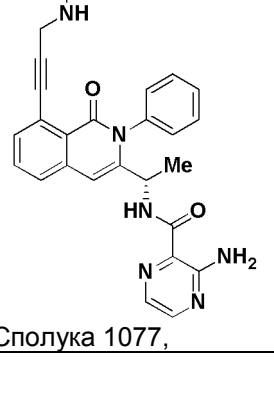
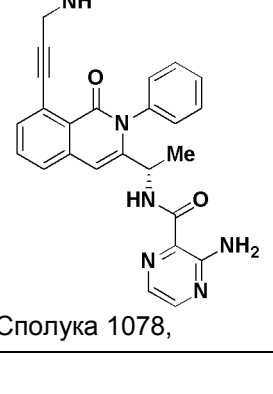
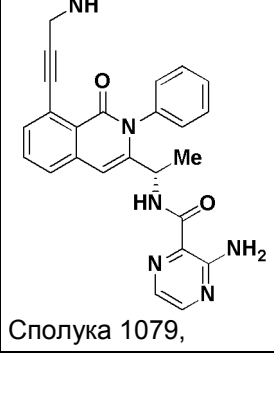
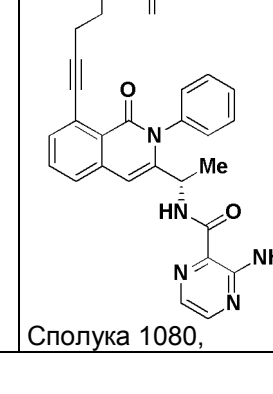
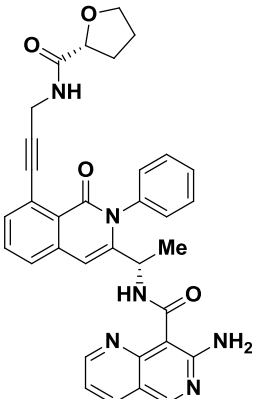
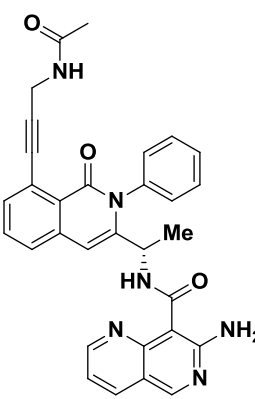
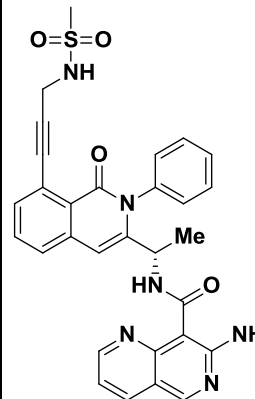
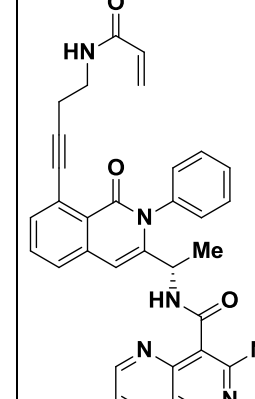
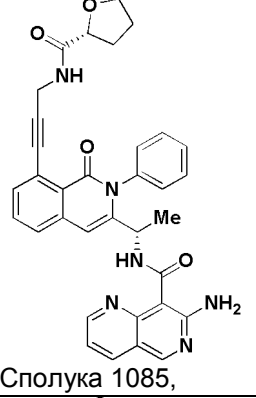
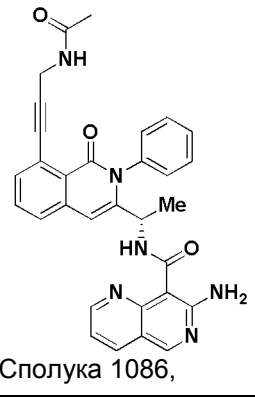
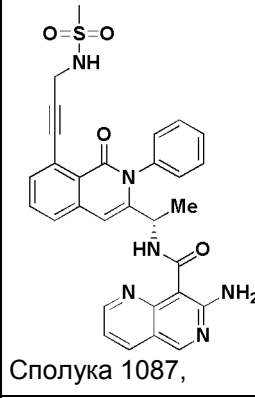
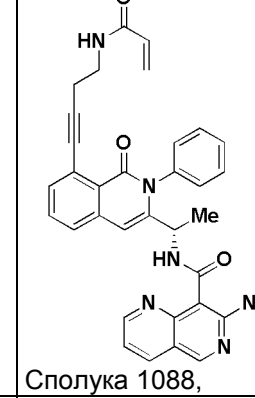
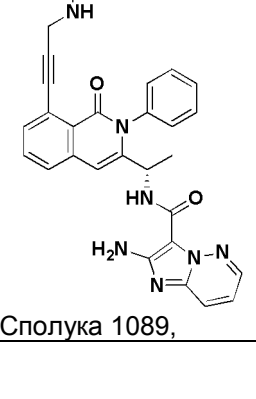
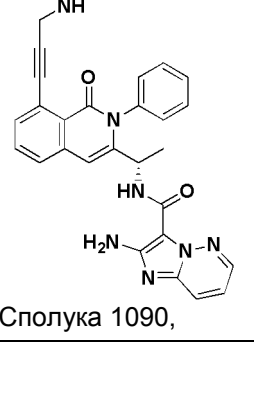
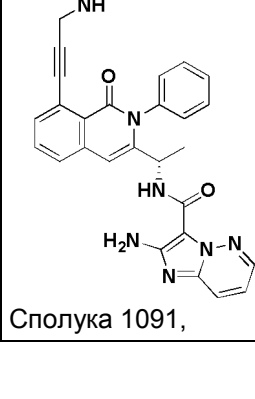
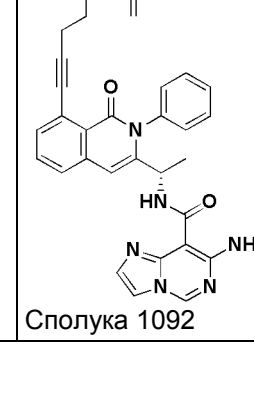
 <p>Сполука 1049,</p>	 <p>Сполука 1050,</p>	 <p>Сполука 1051,</p>	 <p>Сполука 1052,</p>
 <p>Сполука 1053,</p>	 <p>Сполука 1054,</p>	 <p>Сполука 1055,</p>	 <p>Сполука 1056,</p>
 <p>Сполука 1057,</p>	 <p>Сполука 1058,</p>	 <p>Сполука 1059,</p>	 <p>Сполука 1060,</p>
 <p>Сполука 1061,</p>	 <p>Сполука 1062,</p>	 <p>Сполука 1063,</p>	 <p>Сполука 1064,</p>

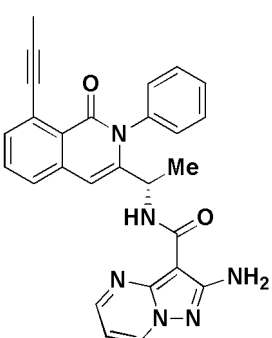
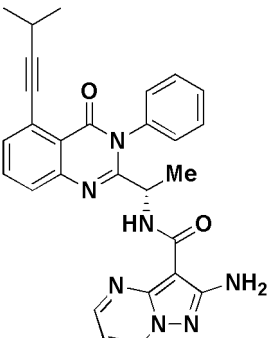
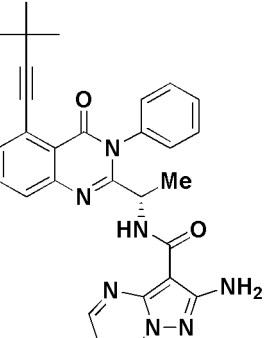
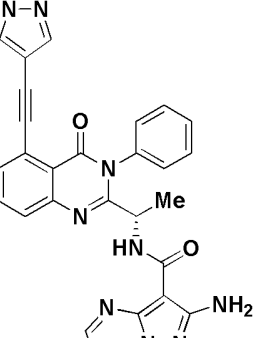
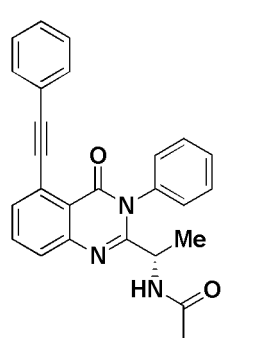
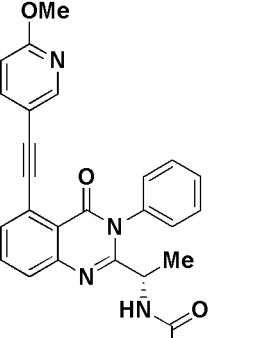
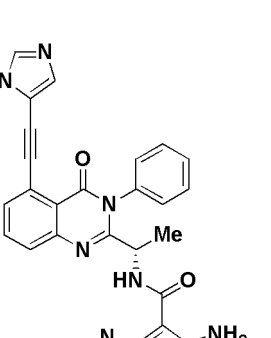
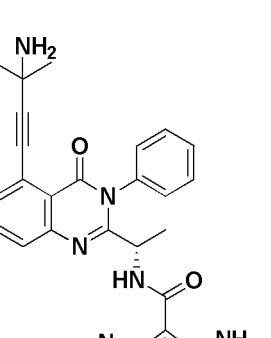
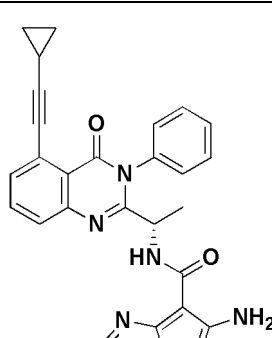
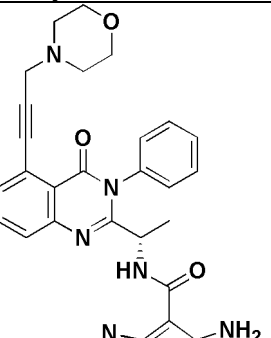
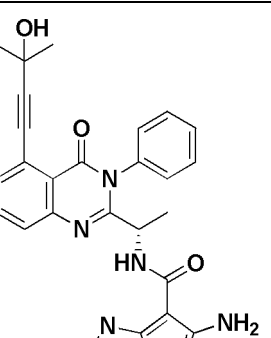
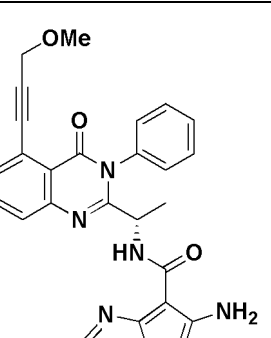
Таблица 4 (продовження)

 <p>Сполука 1065,</p>	 <p>Сполука 1066,</p>	 <p>Сполука 1067,</p>	 <p>Сполука 1068,</p>
 <p>Сполука 1069,</p>	 <p>Сполука 1070,</p>	 <p>Сполука 1071,</p>	 <p>Сполука 1072,</p>
 <p>Сполука 1073,</p>	 <p>Сполука 1074,</p>	 <p>Сполука 1075,</p>	 <p>Сполука 1076,</p>
 <p>Сполука 1077,</p>	 <p>Сполука 1078,</p>	 <p>Сполука 1079,</p>	 <p>Сполука 1080,</p>

Таблиця 4 (продовження)

 <p>Сполука 1081,</p>	 <p>Сполука 1082,</p>	 <p>Сполука 1083,</p>	 <p>Сполука 1084,</p>
 <p>Сполука 1085,</p>	 <p>Сполука 1086,</p>	 <p>Сполука 1087,</p>	 <p>Сполука 1088,</p>
 <p>Сполука 1089,</p>	 <p>Сполука 1090,</p>	 <p>Сполука 1091,</p>	 <p>Сполука 1092</p>

Таблиця 5

 <p>Сполука 2001,</p>	 <p>Сполука 2002,</p>	 <p>Сполука 2003,</p>	 <p>Сполука 2004,</p>
 <p>Сполука 2005,</p>	 <p>Сполука 2006,</p>	 <p>Сполука 2007,</p>	 <p>Сполука 2008,</p>
 <p>Сполука 2009,</p>	 <p>Сполука 2010,</p>	 <p>Сполука 2011,</p>	 <p>Сполука 2012,</p>

Таблиця 5 (продовження)

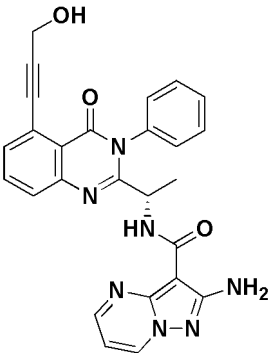
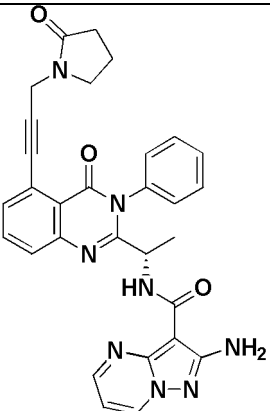
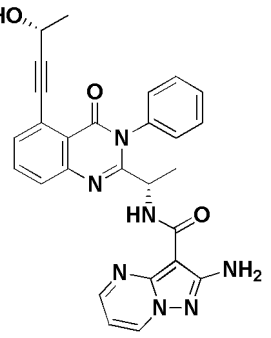
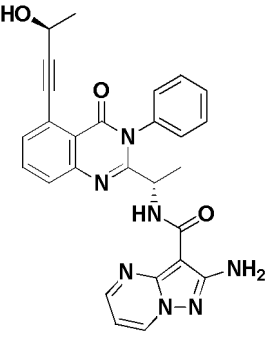
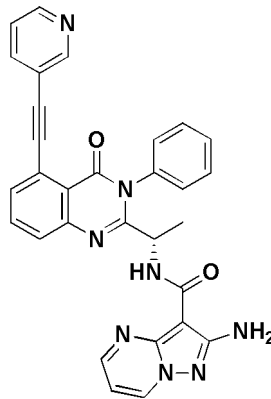
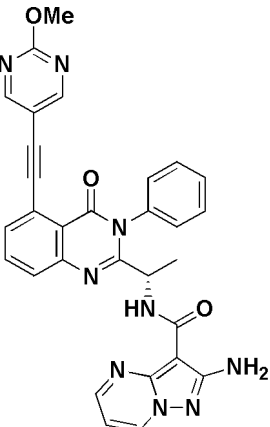
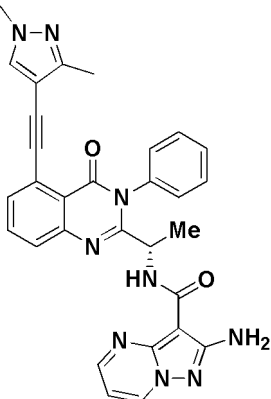
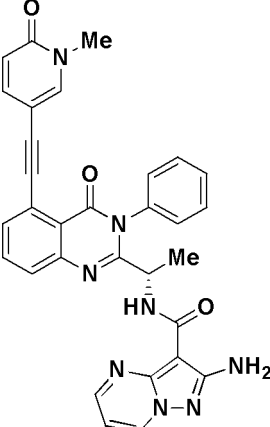
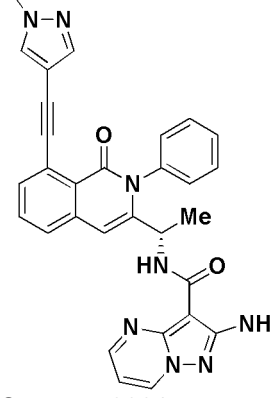
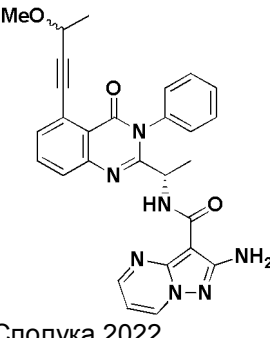
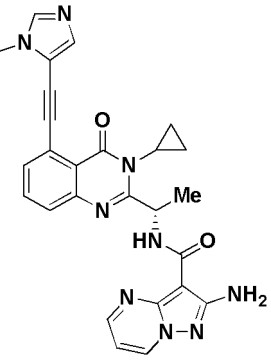
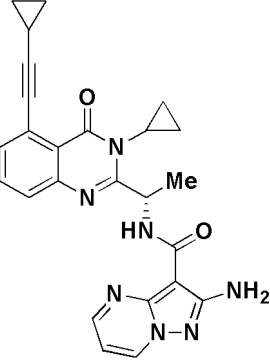
 <p>Сполука 2013,</p>	 <p>Сполука 2014,</p>	 <p>Сполука 2015,</p>	 <p>Сполука 2016,</p>
 <p>Сполука 2017,</p>	 <p>Сполука 2018,</p>	 <p>Сполука 2019,</p>	 <p>Сполука 2020,</p>
 <p>Сполука 2021,</p>	 <p>Сполука 2022,</p>	 <p>Сполука 2023,</p>	 <p>Сполука 2024,</p>

Таблица 5 (продовження)

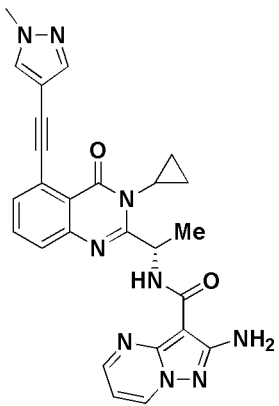
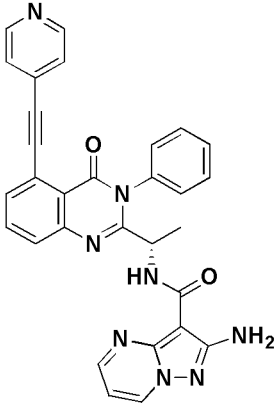
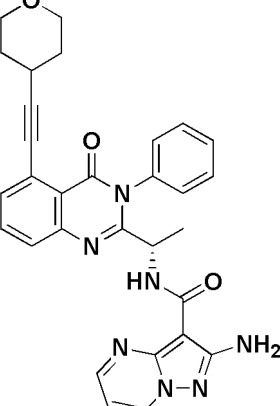
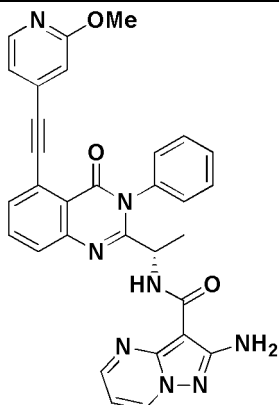
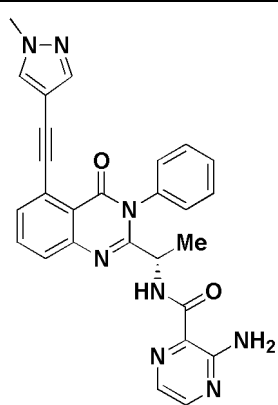
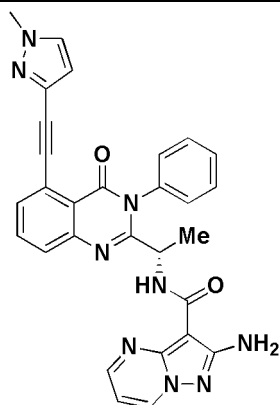
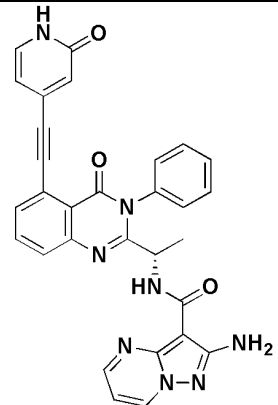
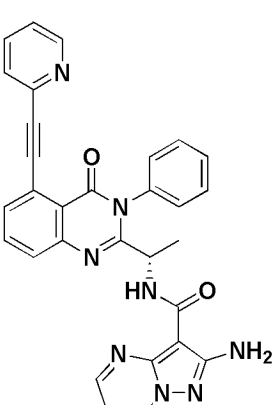
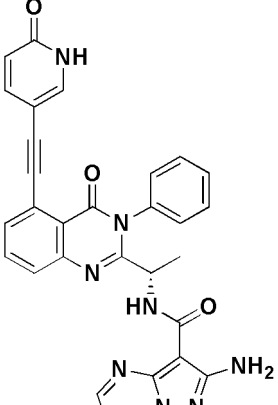
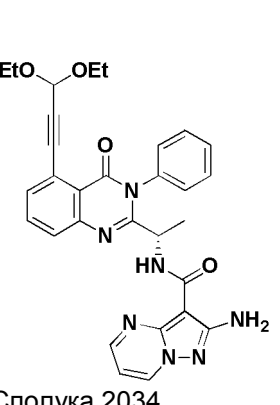
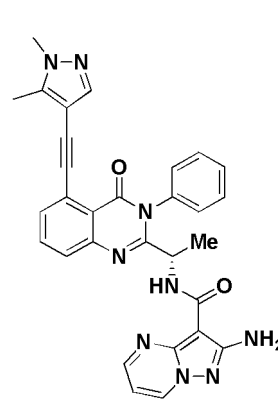
 <p>Сполука 2025,</p>	 <p>Сполука 2026,</p>	 <p>Сполука 2027,</p>	
 <p>Сполука 2028,</p>	 <p>Сполука 2029,</p>	 <p>Сполука 2030,</p>	 <p>Сполука 2031,</p>
 <p>Сполука 2032,</p>	 <p>Сполука 2033,</p>	 <p>Сполука 2034,</p>	 <p>Сполука 2035,</p>

Таблица 5 (продовження)

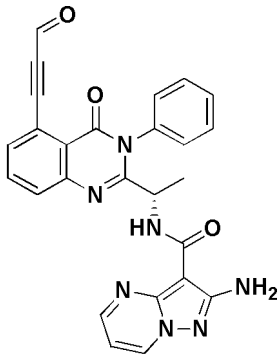
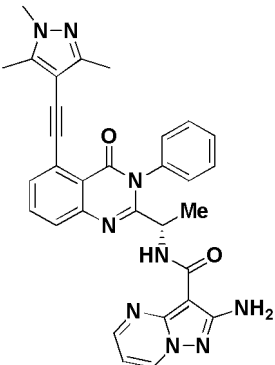
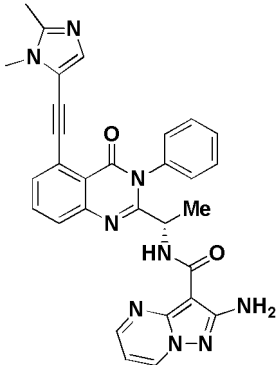
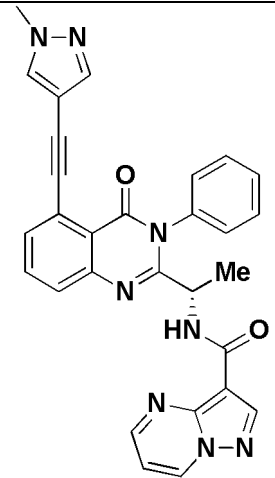
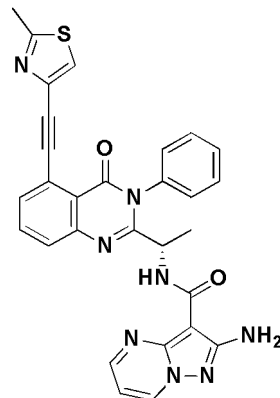
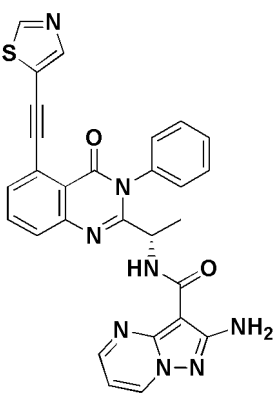
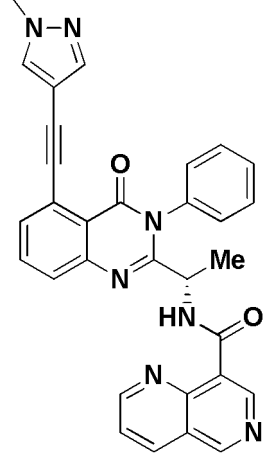
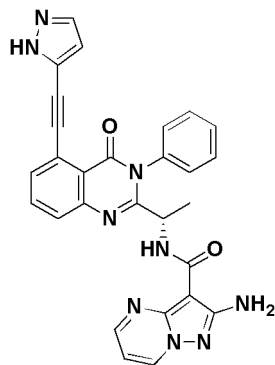
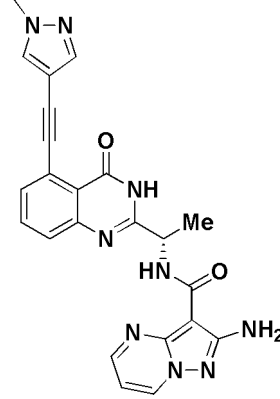
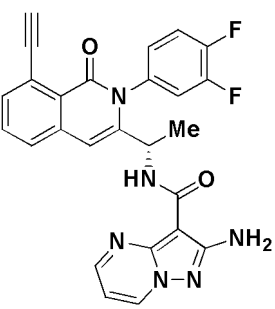
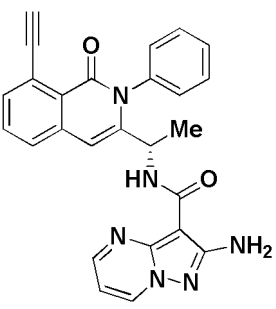
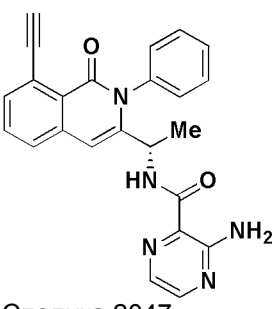
 <p>Сполука 2036,</p>	 <p>Сполука 2037,</p>	 <p>Сполука 2038,</p>	 <p>Сполука 2039,</p>
 <p>Сполука 2040,</p>	 <p>Сполука 2041,</p>	 <p>Сполука 2042,</p>	 <p>Сполука 2043,</p>
 <p>Сполука 2044,</p>	 <p>Сполука 2045,</p>	 <p>Сполука 2046,</p>	 <p>Сполука 2047,</p>

Таблица 5 (продовження)

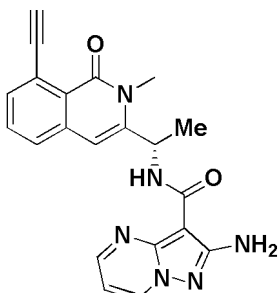
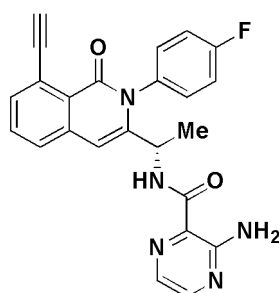
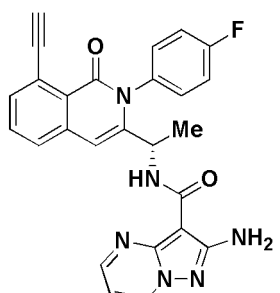
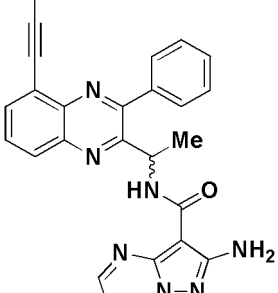
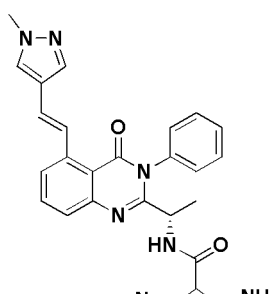
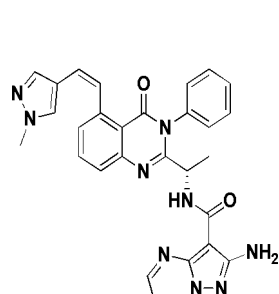
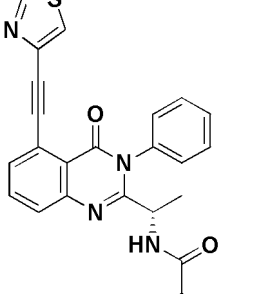
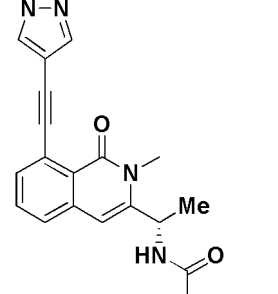
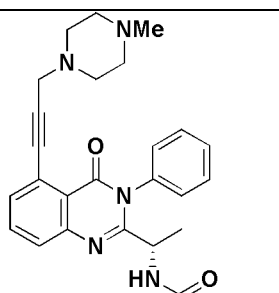
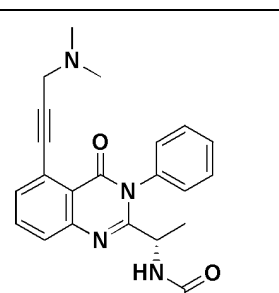
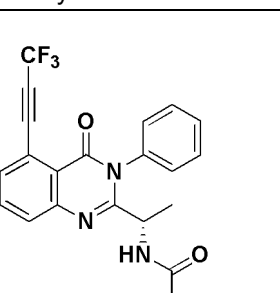
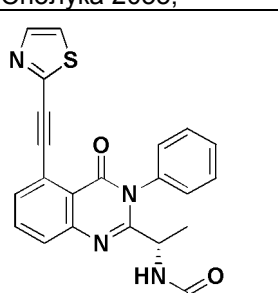
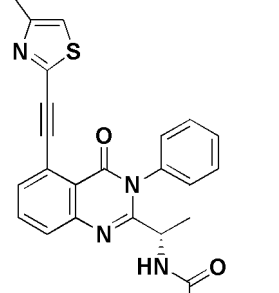
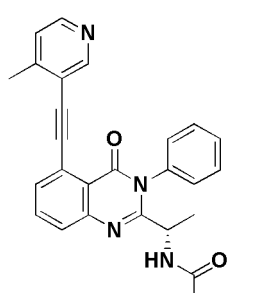
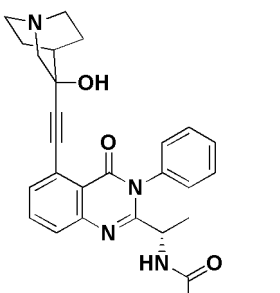
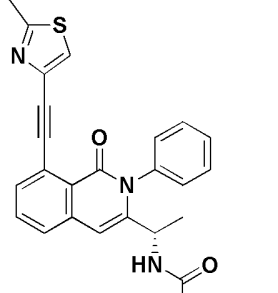
 <p>Сполука 2048,</p>	 <p>Сполука 2049,</p>	 <p>Сполука 2050,</p>	 <p>Сполука 2051,</p>
 <p>Сполука 2052,</p>	 <p>Сполука 2053,</p>	 <p>Сполука 2054.</p>	 <p>Сполука 2055,</p>
 <p>Сполука 2056,</p>	 <p>Сполука 2057,</p>	 <p>Сполука 2058,</p>	 <p>Сполука 2059,</p>
 <p>Сполука 2060,</p>	 <p>Сполука 2061,</p>	 <p>Сполука 2062,</p>	 <p>Сполука 2063,</p>

Таблица 5 (продовження)

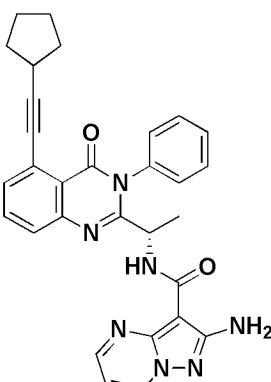
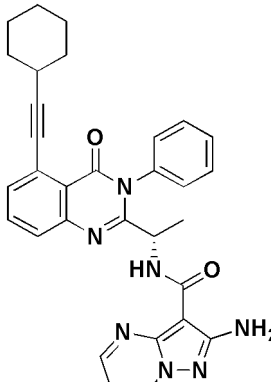
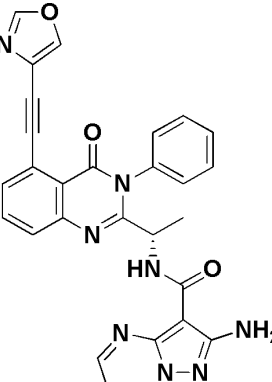
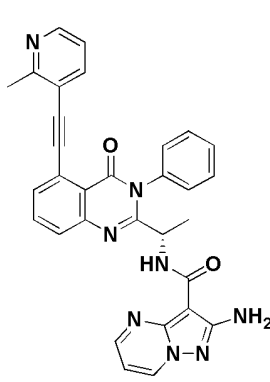
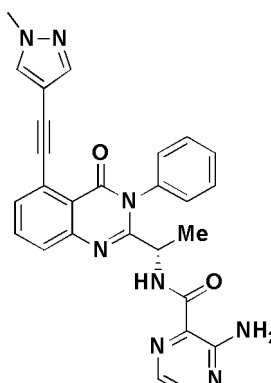
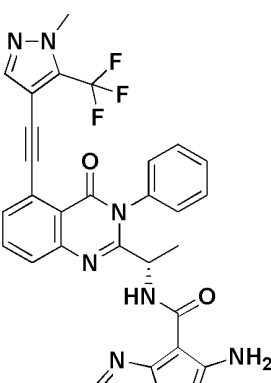
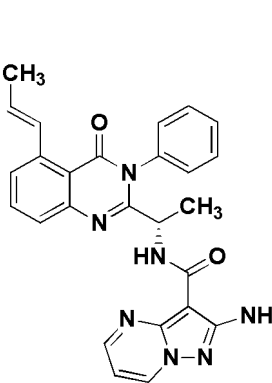
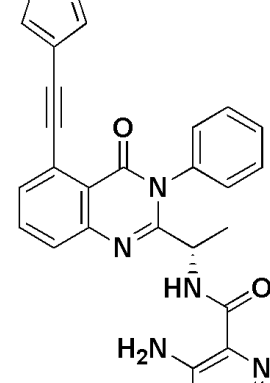
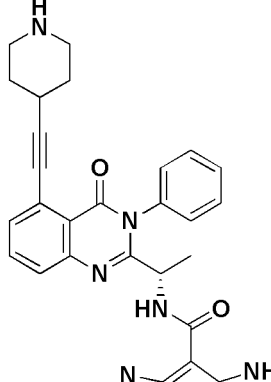
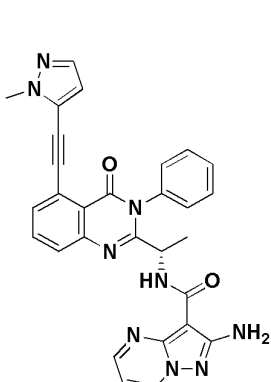
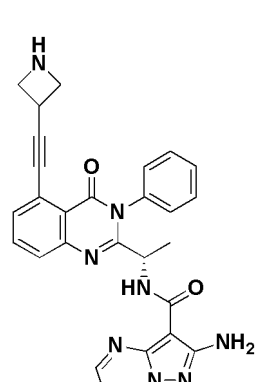
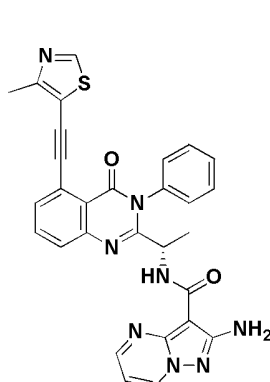
 <p>Сполука 2064,</p>	 <p>Сполука 2065,</p>	 <p>Сполука 2066,</p>	 <p>Сполука 2067,</p>
 <p>Сполука 2068,</p>	 <p>Сполука 2069,</p>	 <p>Сполука 2070,</p>	 <p>Сполука 2071,</p>
 <p>Сполука 2072,</p>	 <p>Сполука 2073,</p>	 <p>Сполука 2074,</p>	 <p>Сполука 2075,</p>

Таблица 5 (продовження)

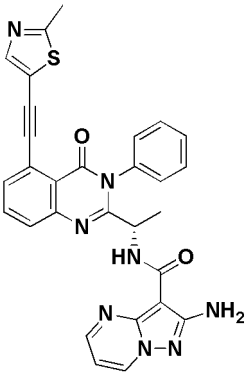
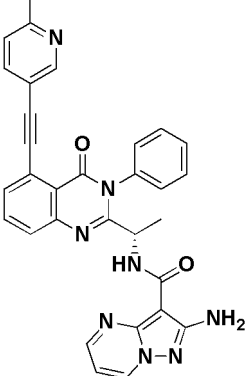
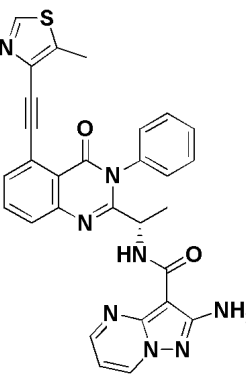
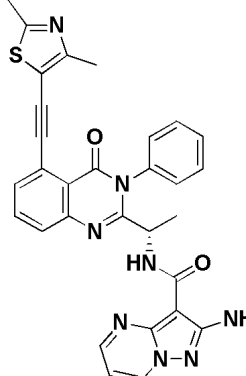
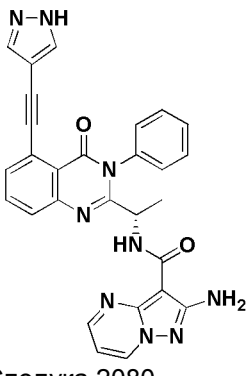
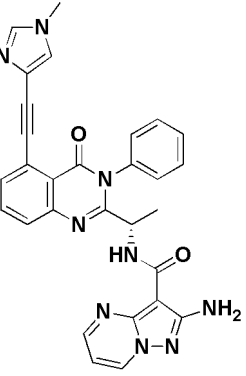
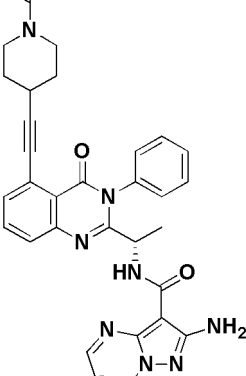
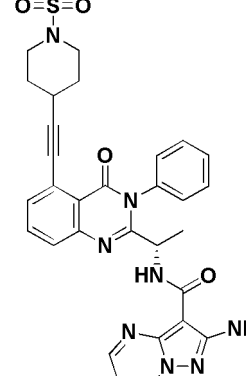
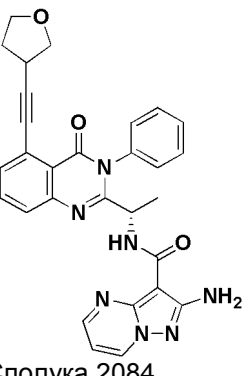
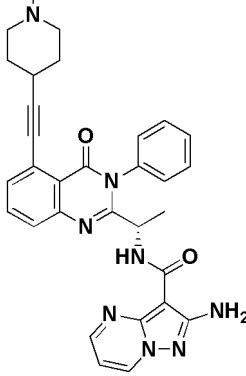
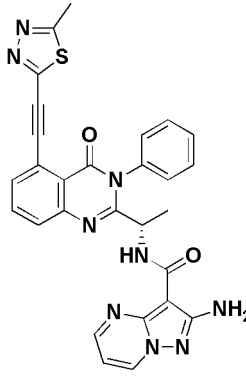
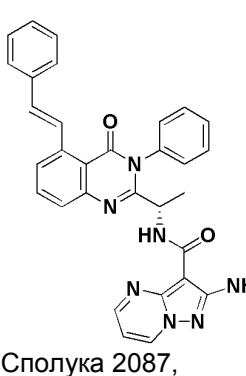
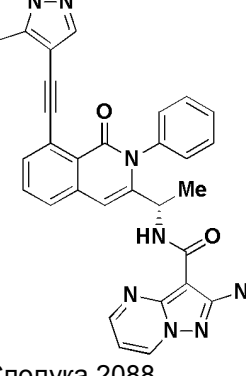
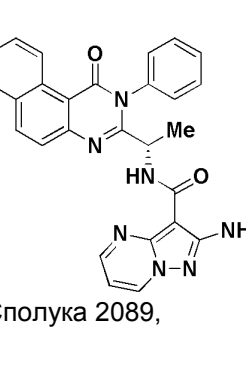
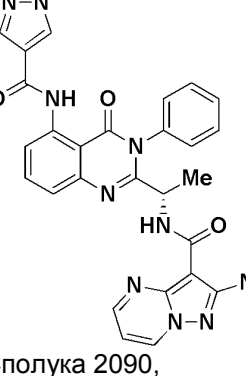
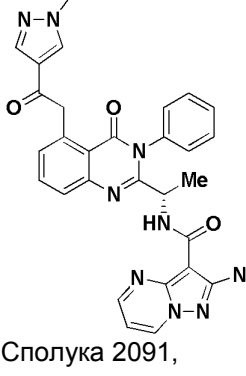
 <p>Сполука 2076,</p>	 <p>Сполука 2077,</p>	 <p>Сполука 2078,</p>	 <p>Сполука 2079,</p>
 <p>Сполука 2080,</p>	 <p>Сполука 2081,</p>	 <p>Сполука 2082,</p>	 <p>Сполука 2083,</p>
 <p>Сполука 2084,</p>	 <p>Сполука 2085,</p>	 <p>Сполука 2086,</p>	 <p>Сполука 2087,</p>
 <p>Сполука 2088,</p>	 <p>Сполука 2089,</p>	 <p>Сполука 2090,</p>	 <p>Сполука 2091,</p>

Таблица 5 (продовження)

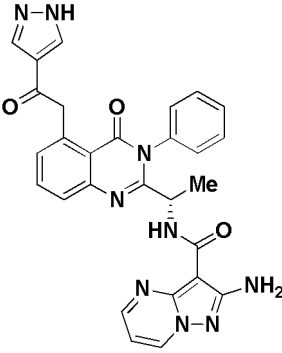
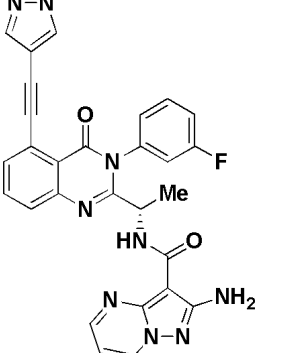
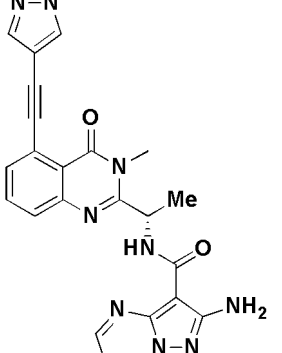
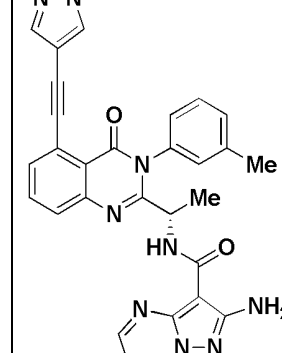
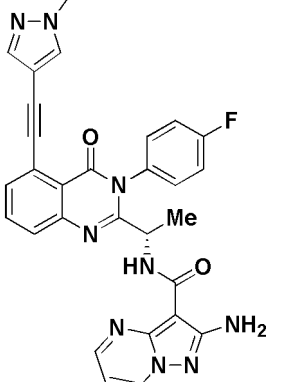
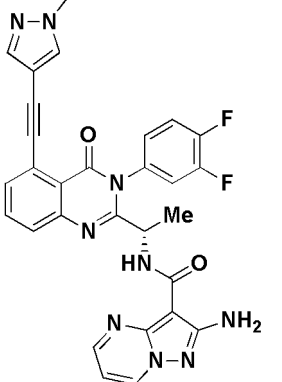
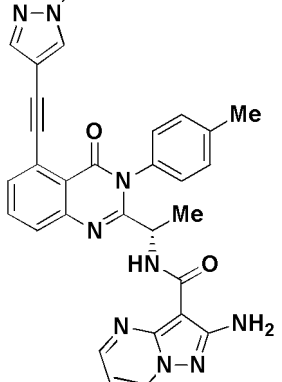
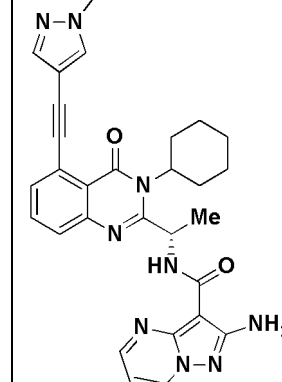
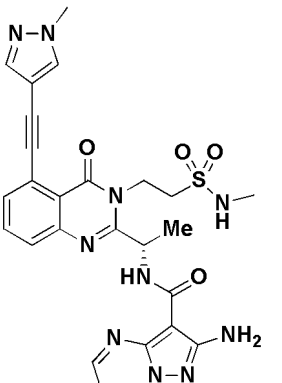
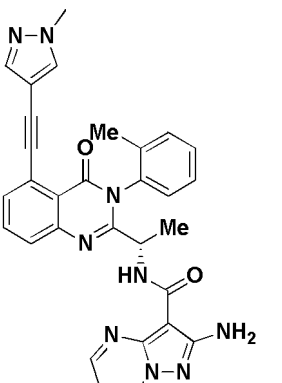
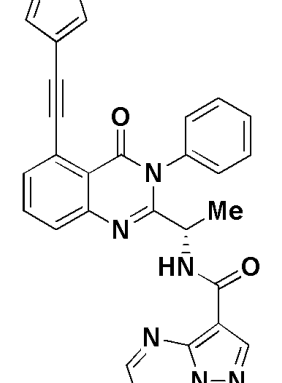
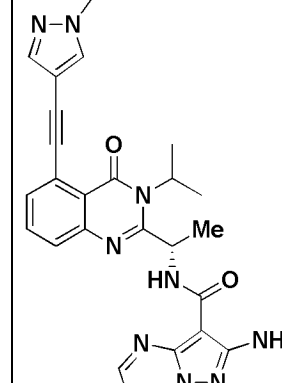
 <p>Сполука 2092,</p>	 <p>Сполука 2093,</p>	 <p>Сполука 2094,</p>	 <p>Сполука 2095,</p>
 <p>Сполука 2096,</p>	 <p>Сполука 2097,</p>	 <p>Сполука 2098,</p>	 <p>Сполука 2099,</p>
 <p>Сполука 2100,</p>	 <p>Сполука 2101,</p>	 <p>Сполука 2102,</p>	 <p>Сполука 2103,</p>

Таблица 5 (продовження)

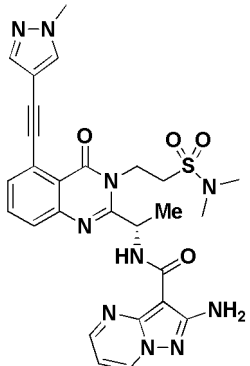
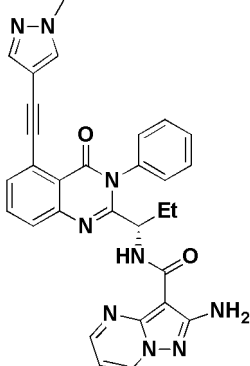
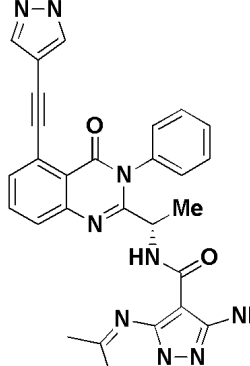
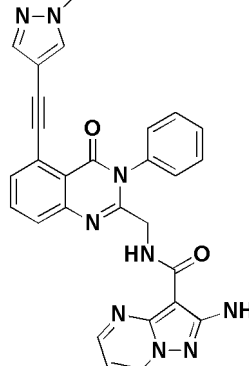
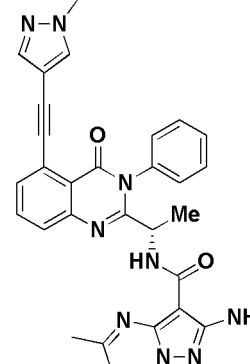
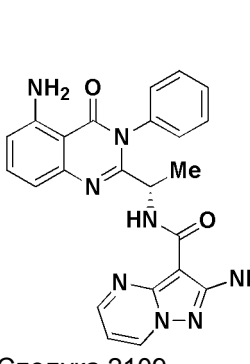
 <p>Сполука 2104,</p>	 <p>Сполука 2105,</p>	 <p>Сполука 2106,</p>	 <p>Сполука 2107,</p>
 <p>Сполука 2108,</p>	 <p>Сполука 2109,</p>		

Таблица 6

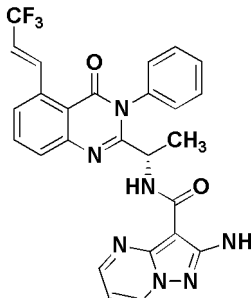
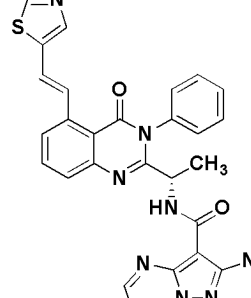
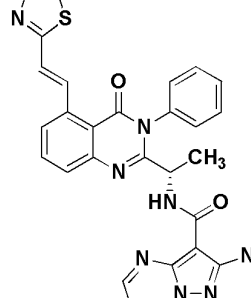
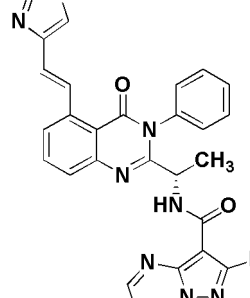
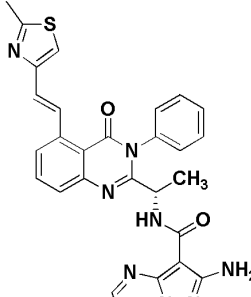
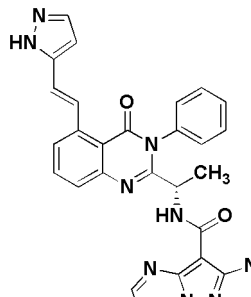
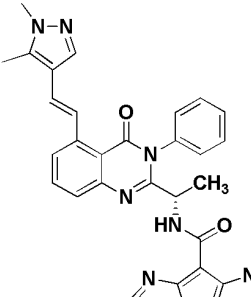
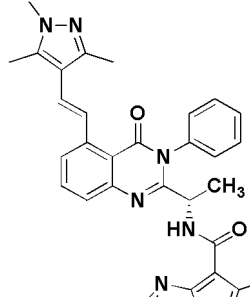
 <p>Сполука 3001BB,</p>	 <p>Сполука 3002,</p>	 <p>Сполука 3003,</p>	 <p>Сполука 3004,</p>
 <p>Сполука 3005,</p>	 <p>Сполука 3006,</p>	 <p>Сполука 3007,</p>	 <p>Сполука 3008,</p>

Таблица 6 (продовження)

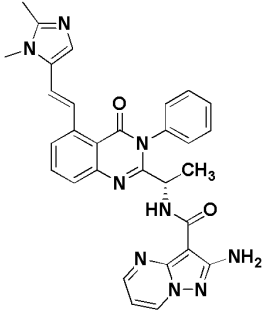
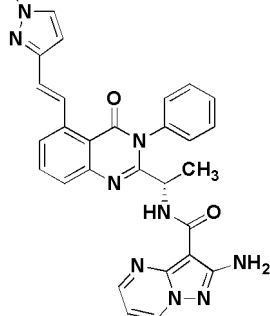
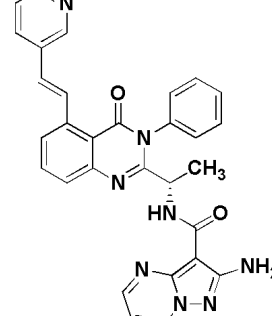
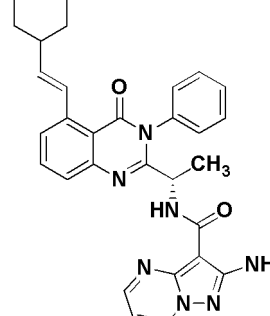
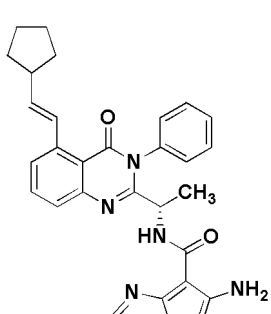
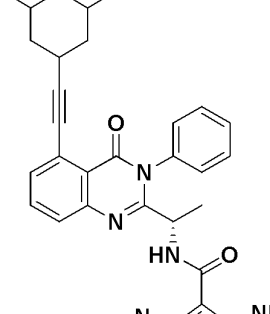
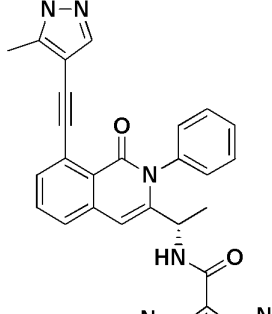
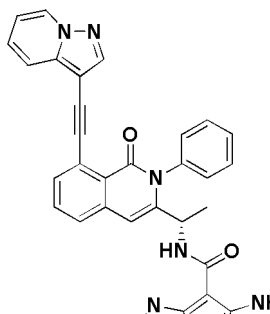
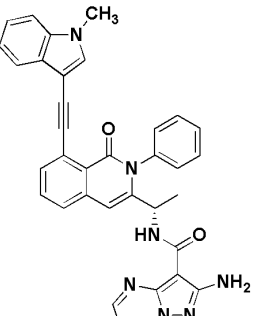
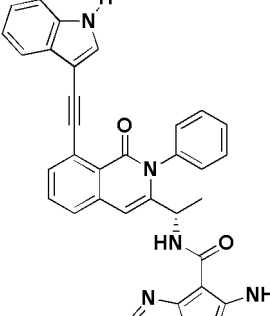
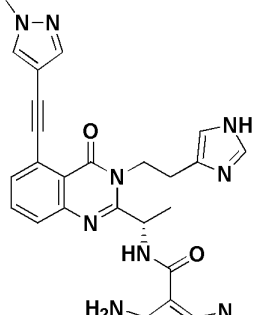
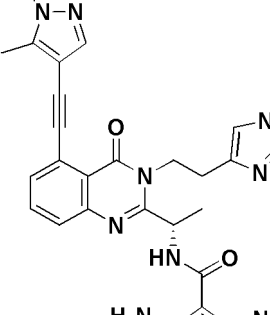
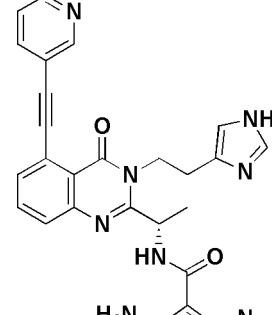
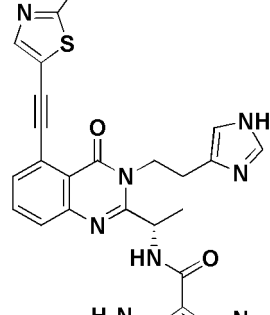
 <p>Сполука 3009,</p>	 <p>Сполука 3010,</p>	 <p>Сполука 3011,</p>	 <p>Сполука 3012,</p>
 <p>Сполука 3013,</p>	 <p>Сполука 3014,</p>	 <p>Сполука 3015,</p>	 <p>Сполука 3016,</p>
 <p>Сполука 3017,</p>	 <p>Сполука 3018,</p>		
 <p>Сполука 3045,</p>	 <p>Сполука 3046,</p>	 <p>Сполука 3047,</p>	 <p>Сполука 3048,</p>

Таблица 6 (продовження)

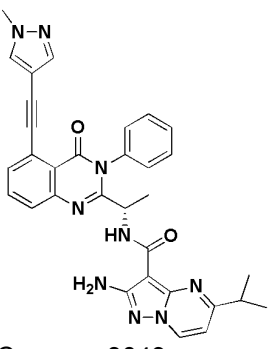
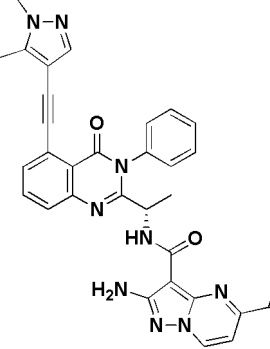
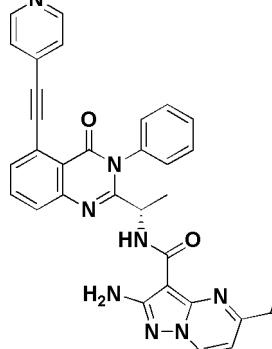
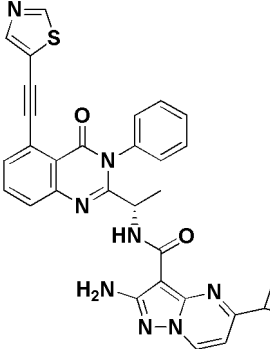
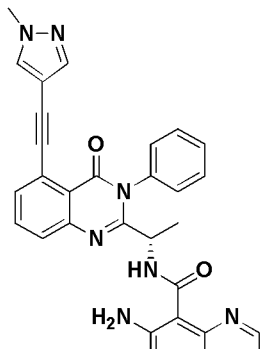
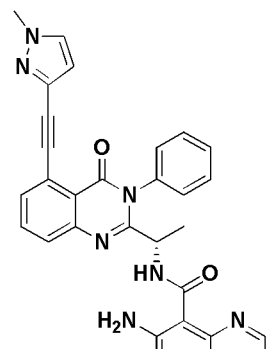
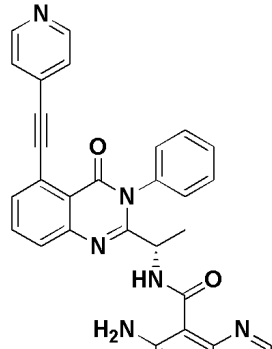
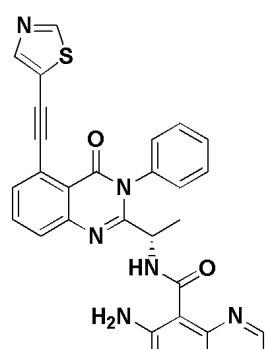
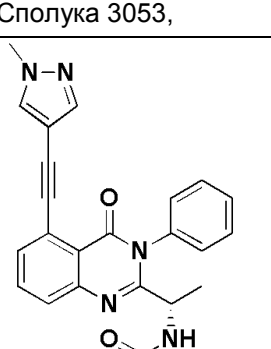
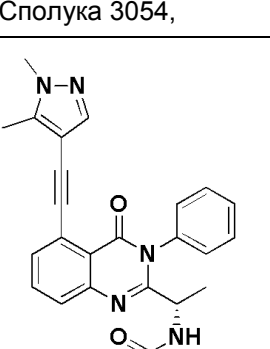
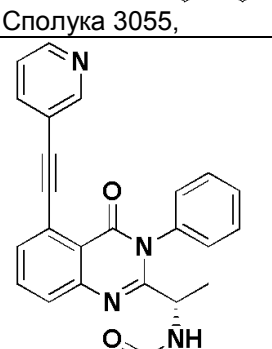
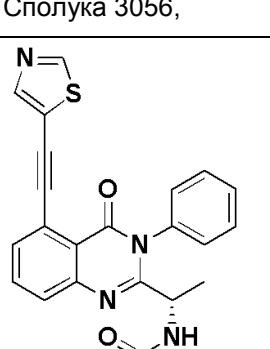
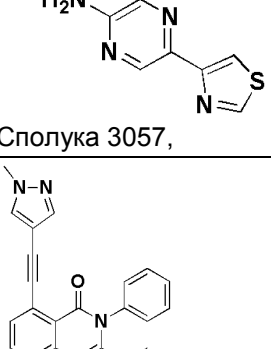
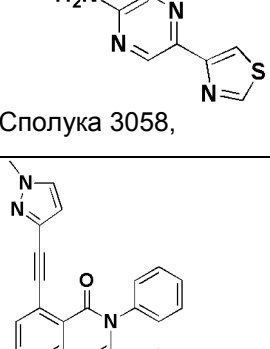
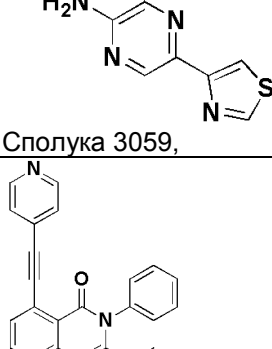
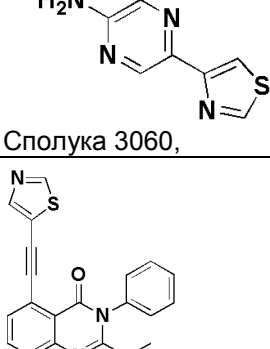
 <p>Сполука 3049,</p>	 <p>Сполука 3050,</p>	 <p>Сполука 3051,</p>	 <p>Сполука 3052,</p>
 <p>Сполука 3053,</p>	 <p>Сполука 3054,</p>	 <p>Сполука 3055,</p>	 <p>Сполука 3056,</p>
 <p>Сполука 3057,</p>	 <p>Сполука 3058,</p>	 <p>Сполука 3059,</p>	 <p>Сполука 3060,</p>
 <p>Сполука 3061,</p>	 <p>Сполука 3062,</p>	 <p>Сполука 3063,</p>	 <p>Сполука 3064,</p>

Таблица 6 (продовження)

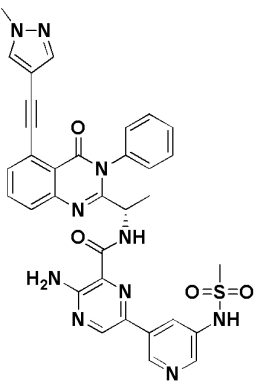
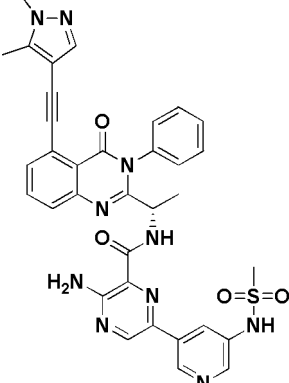
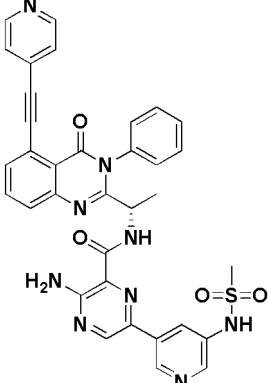
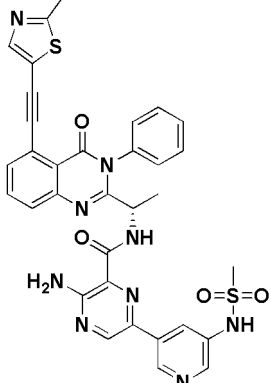
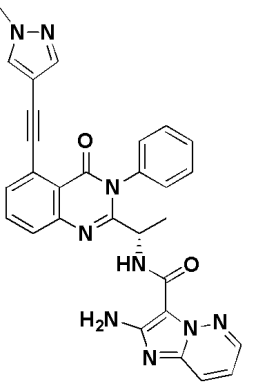
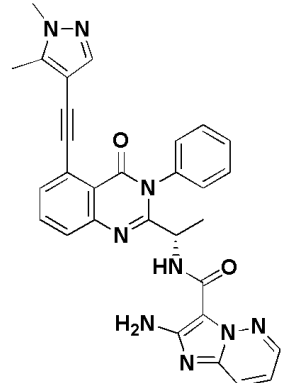
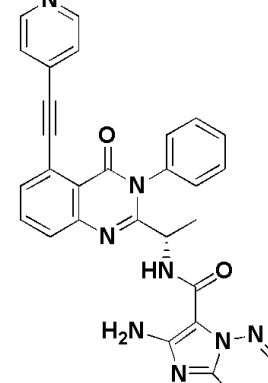
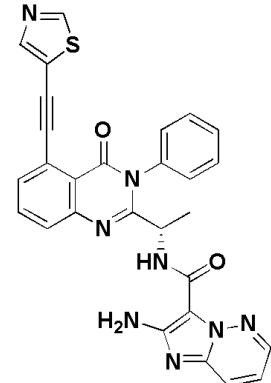
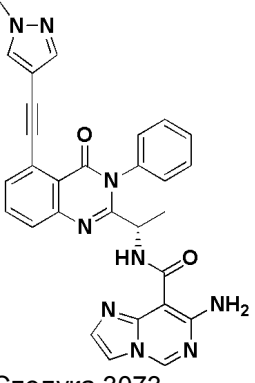
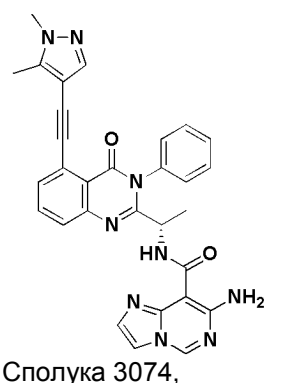
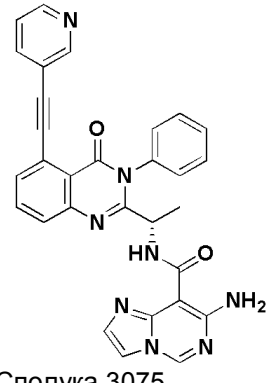
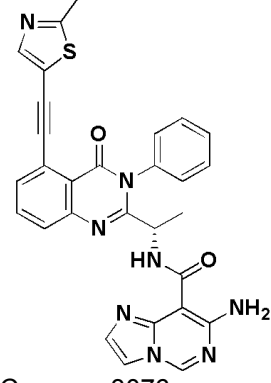
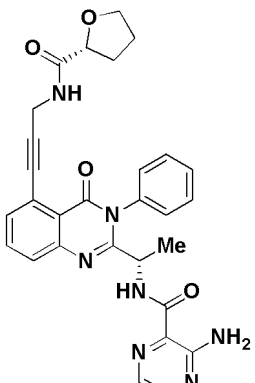
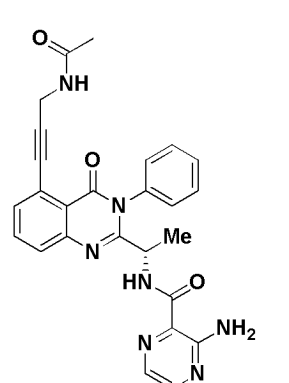
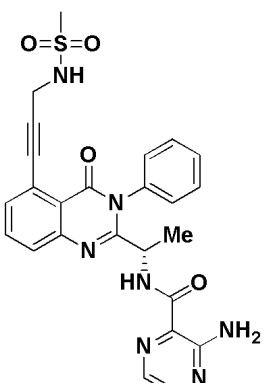
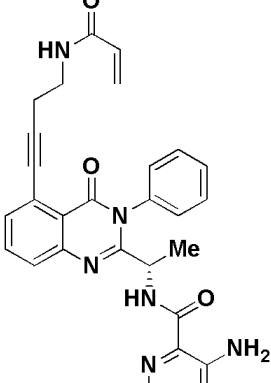
 <p>Сполука 3065,</p>	 <p>Сполука 3066,</p>	 <p>Сполука 3067,</p>	 <p>Сполука 3068,</p>
 <p>Сполука 3069,</p>	 <p>Сполука 3070,</p>	 <p>Сполука 3071,</p>	 <p>Сполука 3072,</p>
 <p>Сполука 3073,</p>	 <p>Сполука 3074,</p>	 <p>Сполука 3075,</p>	 <p>Сполука 3076,</p>
 <p>Сполука 3077,</p>	 <p>Сполука 3078,</p>	 <p>Сполука 3079,</p>	 <p>Сполука 3080,</p>

Таблица 6 (продовження)

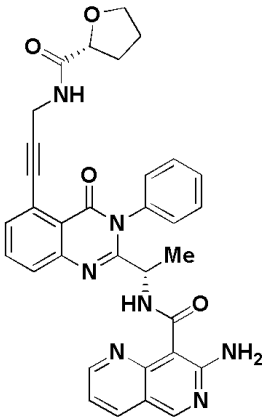
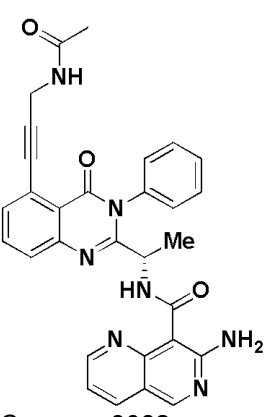
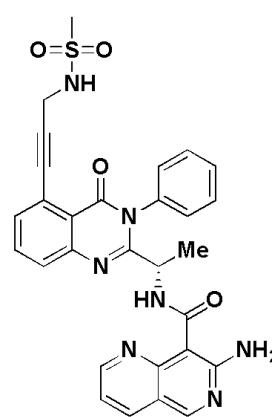
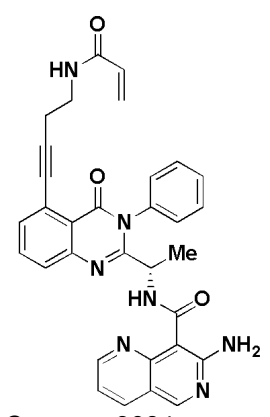
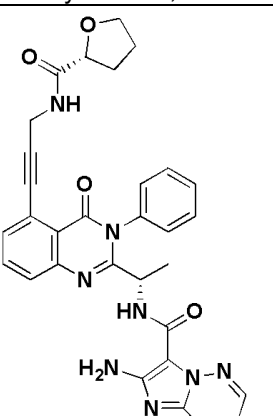
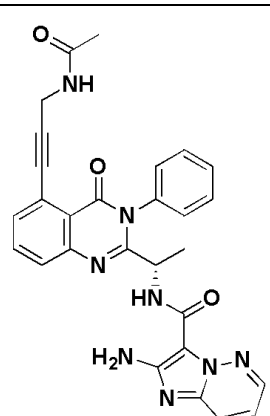
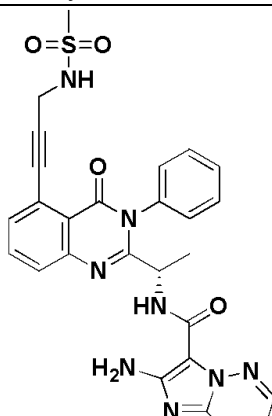
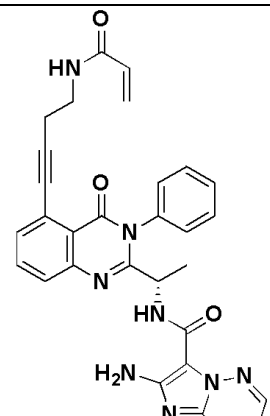
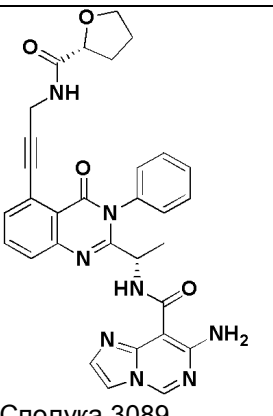
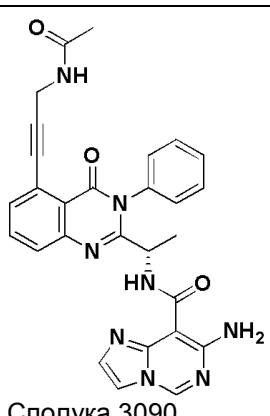
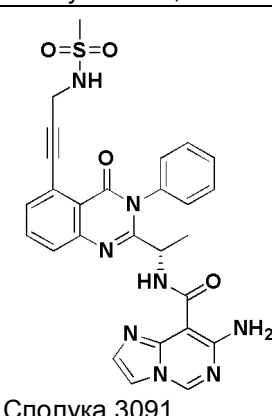
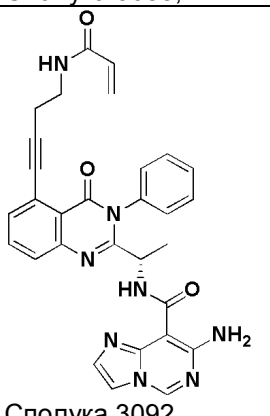
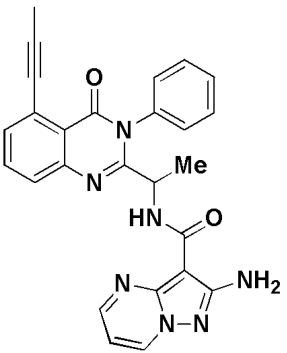
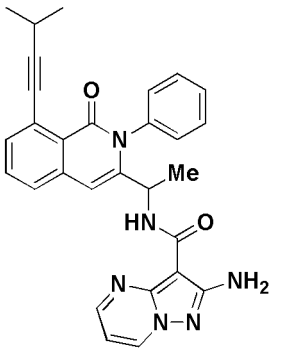
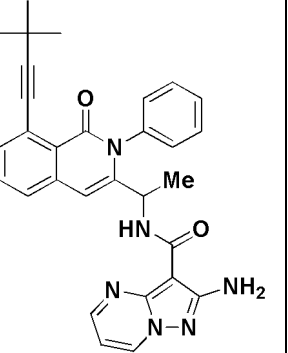
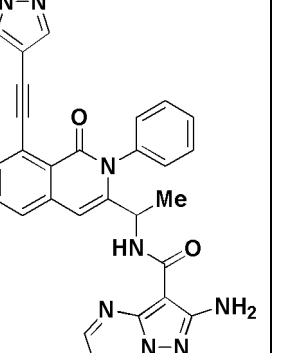
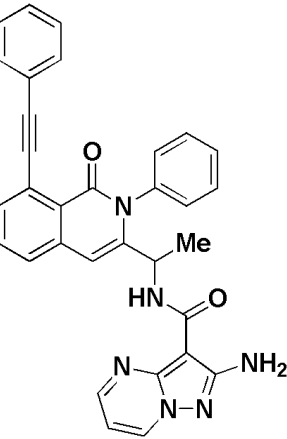
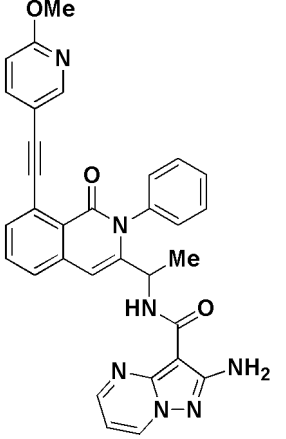
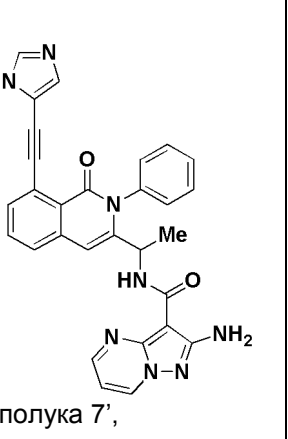
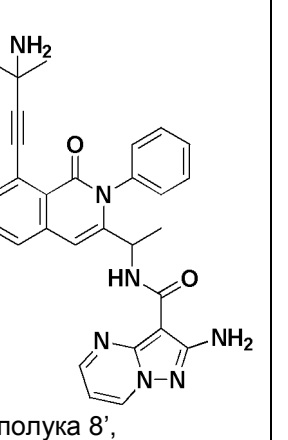
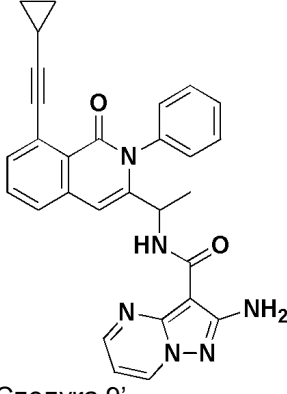
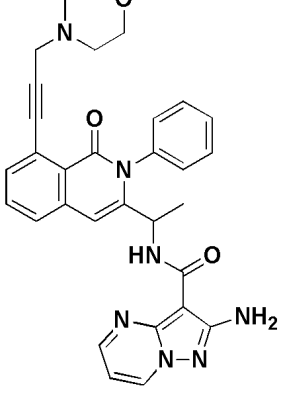
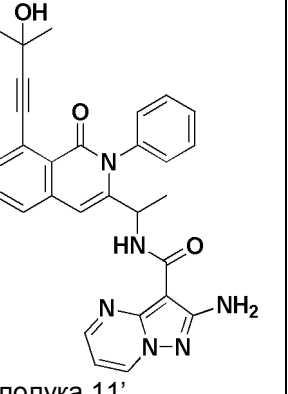
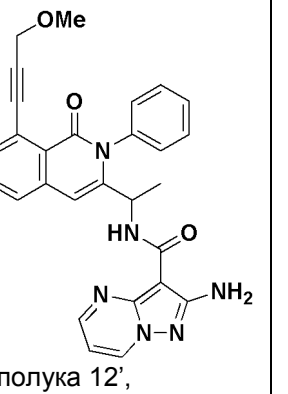
 <p>Сполука 3081,</p>	 <p>Сполука 3082,</p>	 <p>Сполука 3083,</p>	 <p>Сполука 3084,</p>
 <p>Сполука 3085,</p>	 <p>Сполука 3086,</p>	 <p>Сполука 3087,</p>	 <p>Сполука 3088,</p>
 <p>Сполука 3089,</p>	 <p>Сполука 3090,</p>	 <p>Сполука 3091,</p>	 <p>Сполука 3092</p>

Таблица 7

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

Таблиця 7 (продовження)

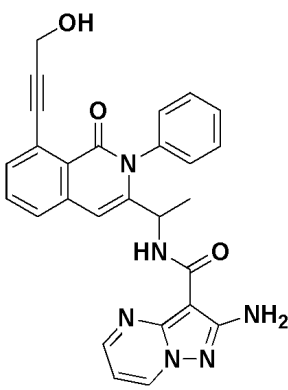
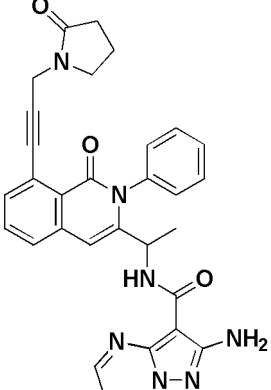
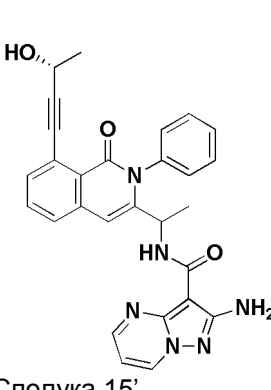
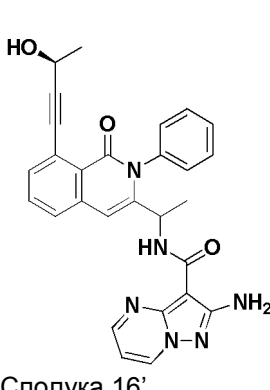
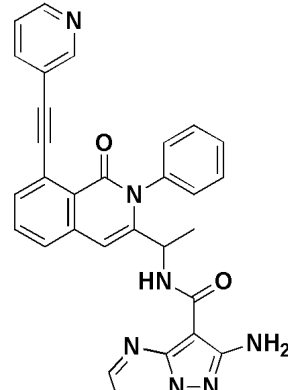
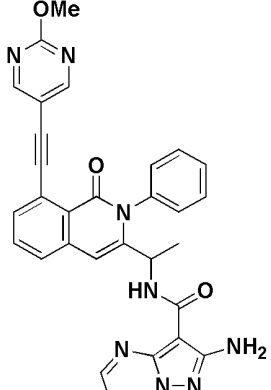
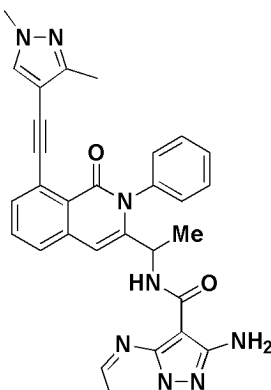
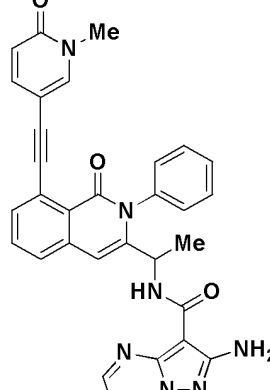
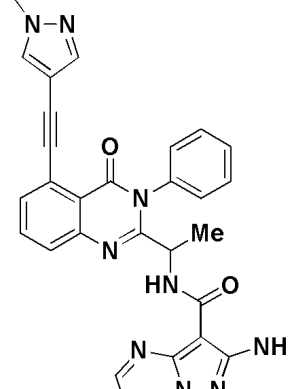
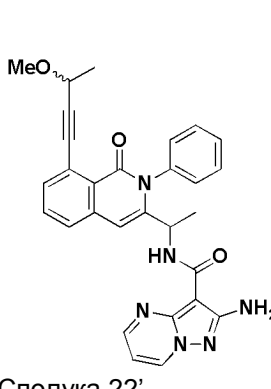
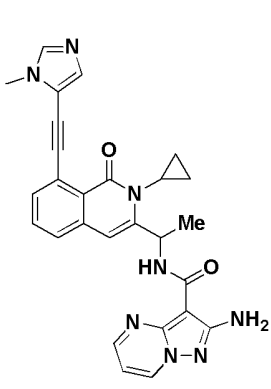
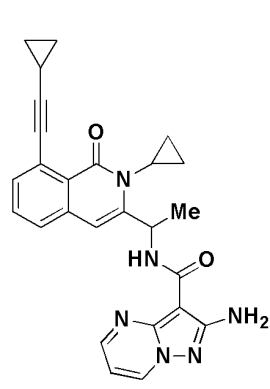
 <p>Сполука 13',</p>	 <p>Сполука 14',</p>	 <p>Сполука 15',</p>	 <p>Сполука 16',</p>
 <p>Сполука 17',</p>	 <p>Сполука 18',</p>	 <p>Сполука 19',</p>	 <p>Сполука 20',</p>
 <p>Сполука 21',</p>	 <p>Сполука 22',</p>	 <p>Сполука 23',</p>	 <p>Сполука 24',</p>

Таблица 7 (продовження)

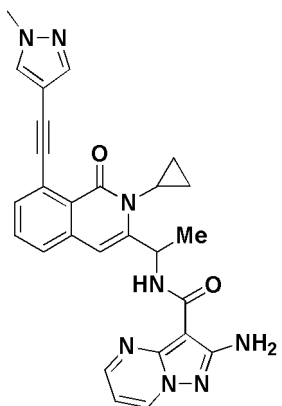
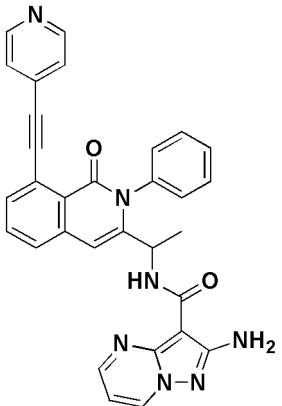
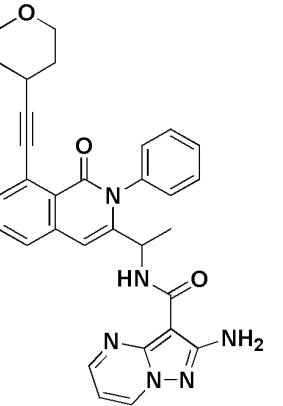
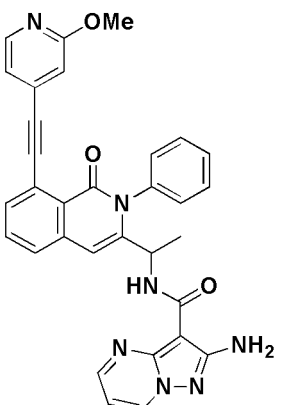
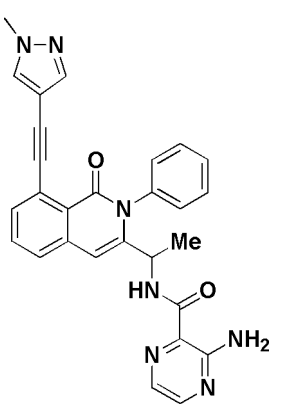
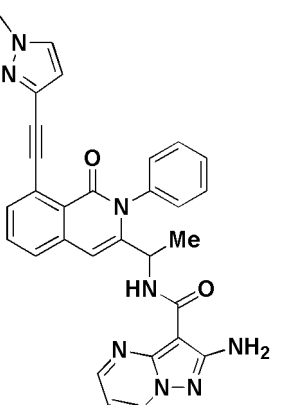
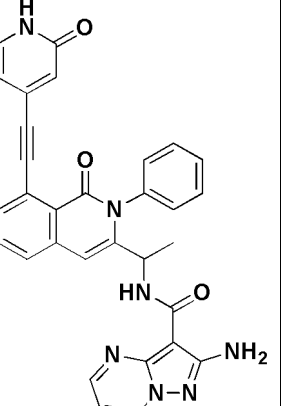
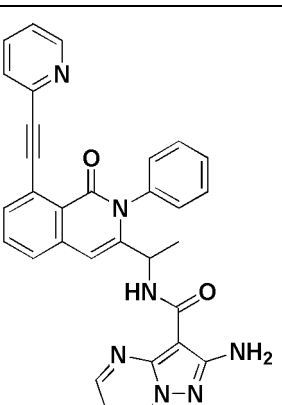
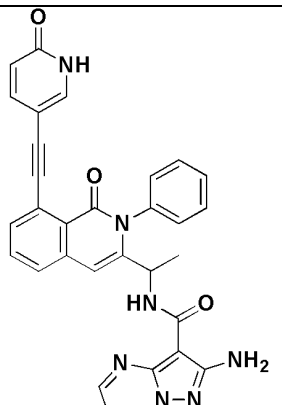
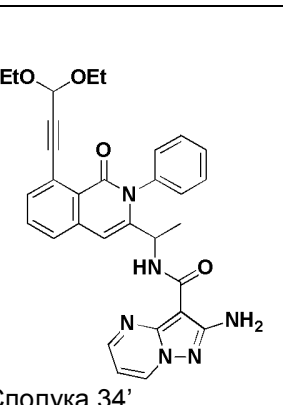
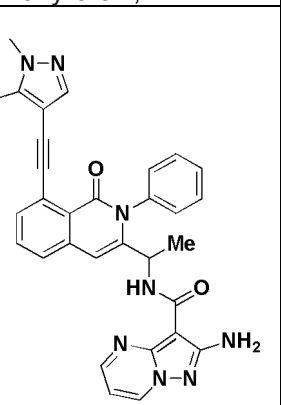
 <p>Сполука 25',</p>	 <p>Сполука 26',</p>	 <p>Сполука 27',</p>	
 <p>Сполука 28',</p>	 <p>Сполука 29',</p>	 <p>Сполука 30',</p>	 <p>Сполука 31',</p>
 <p>Сполука 32',</p>	 <p>Сполука 33',</p>	 <p>Сполука 34',</p>	 <p>Сполука 35',</p>

Таблица 7 (продовження)

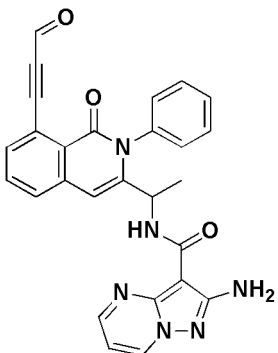
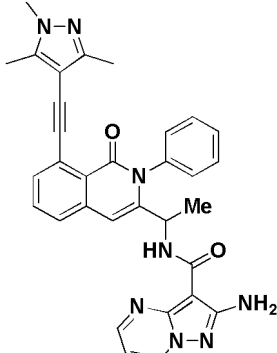
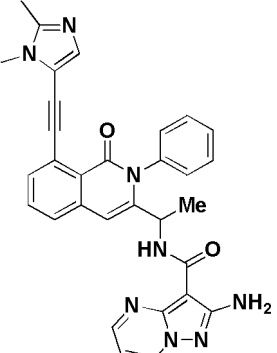
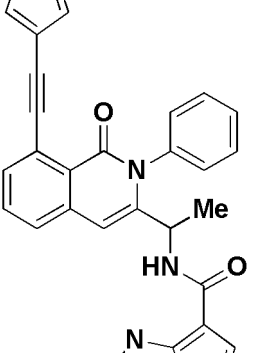
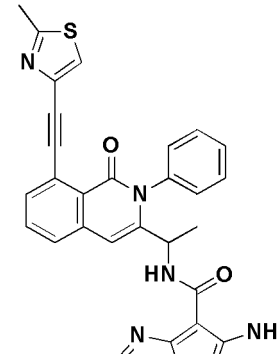
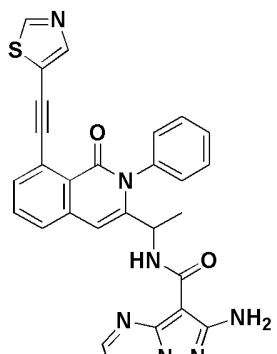
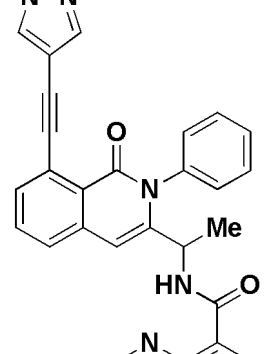
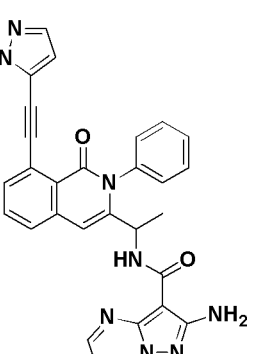
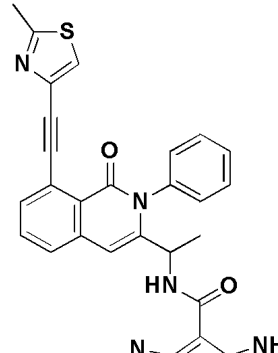
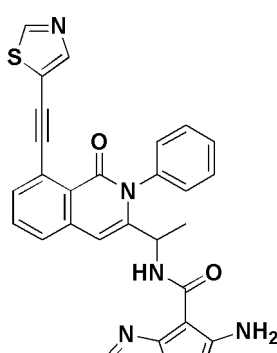
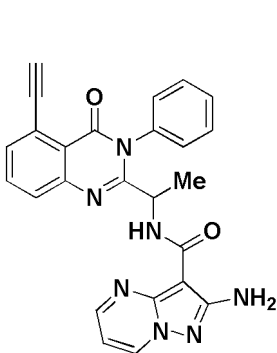
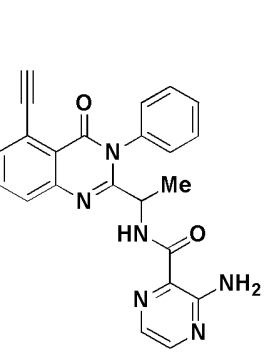
 <p>Сполука 36 A',</p>	 <p>Сполука 37',</p>	 <p>Сполука 38',</p>	 <p>Сполука 39',</p>
 <p>Сполука 40',</p>	 <p>Сполука 41',</p>	 <p>Сполука 42',</p>	 <p>Сполука 43',</p>
 <p>Сполука 44',</p>	 <p>Сполука 45',</p>	 <p>Сполука 46',</p>	 <p>Сполука 47',</p>

Таблица 7 (продовження)

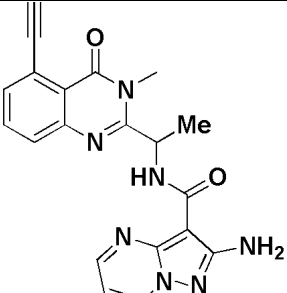
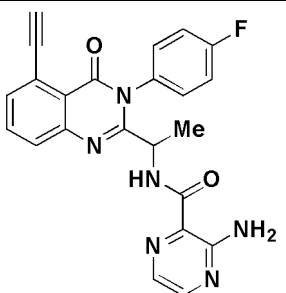
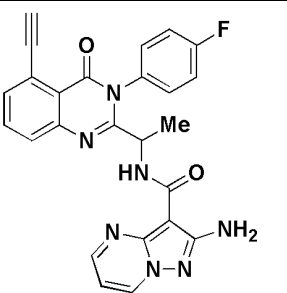
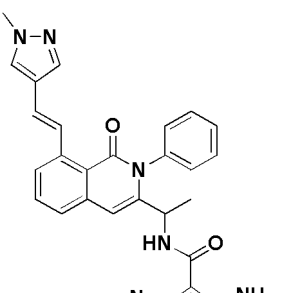
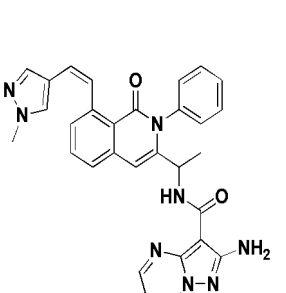
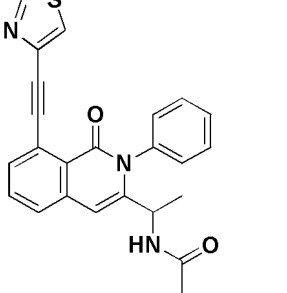
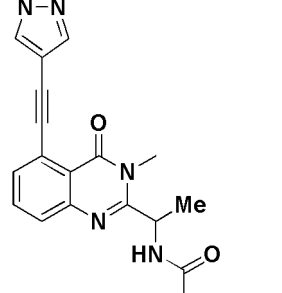
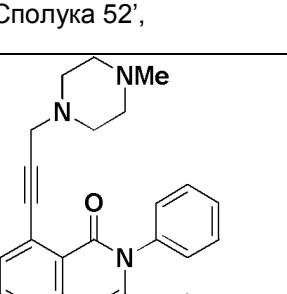
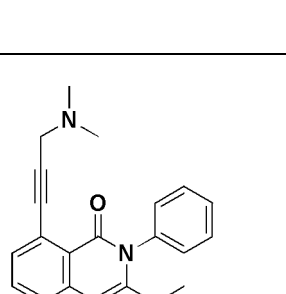
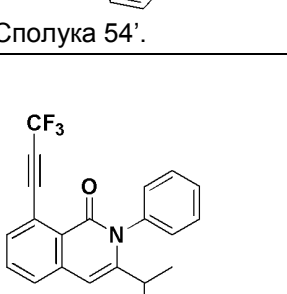
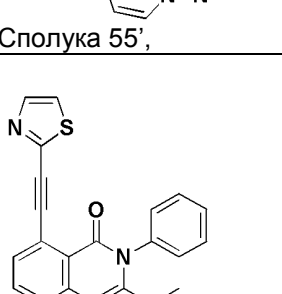
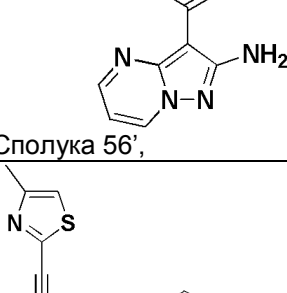
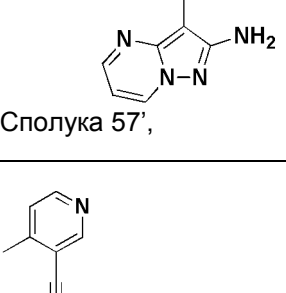
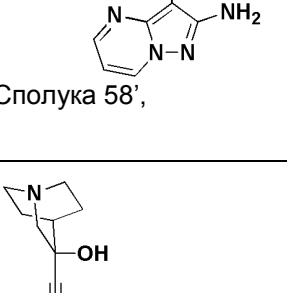
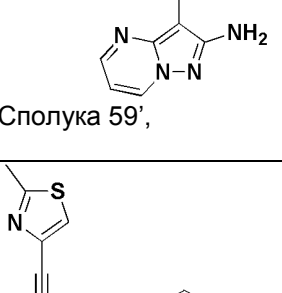
 <p>Сполука 48',</p>	 <p>Сполука 49',</p>	 <p>Сполука 50',</p>	
 <p>Сполука 52',</p>	 <p>Сполука 53',</p>	 <p>Сполука 54',</p>	 <p>Сполука 55',</p>
 <p>Сполука 56',</p>	 <p>Сполука 57',</p>	 <p>Сполука 58',</p>	 <p>Сполука 59',</p>
 <p>Сполука 60',</p>	 <p>Сполука 61',</p>	 <p>Сполука 62',</p>	 <p>Сполука 63',</p>

Таблица 7 (продовження)

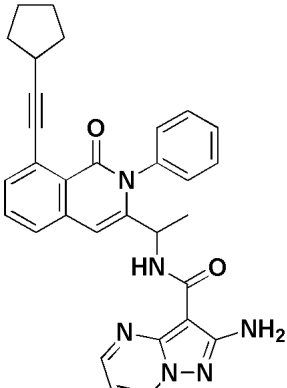
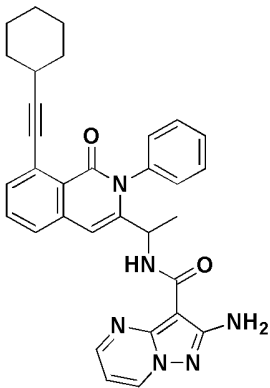
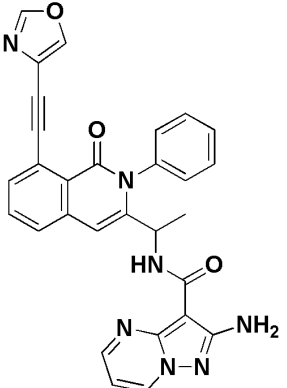
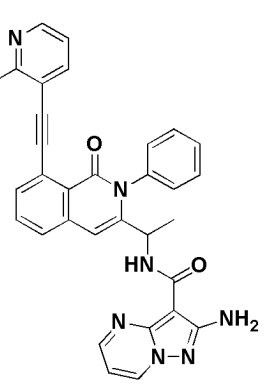
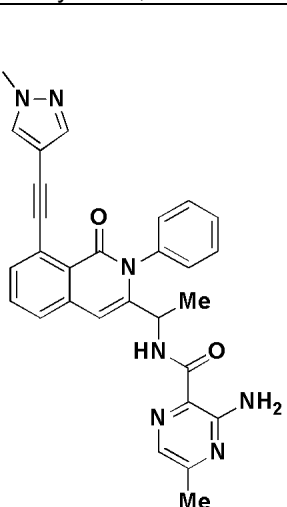
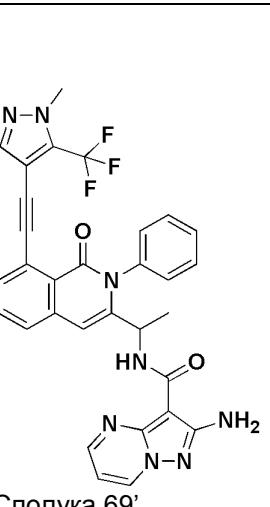
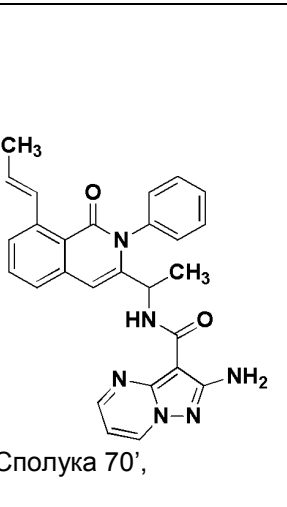
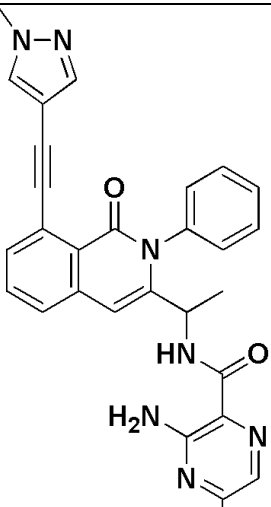
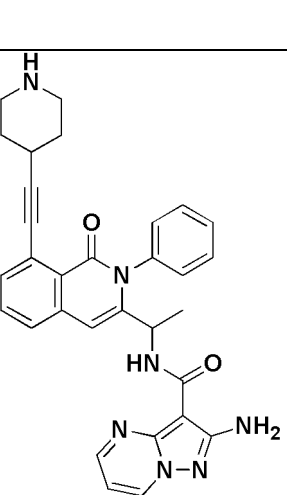
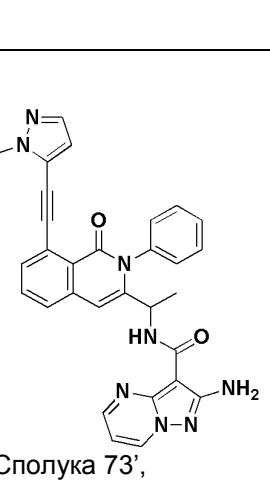
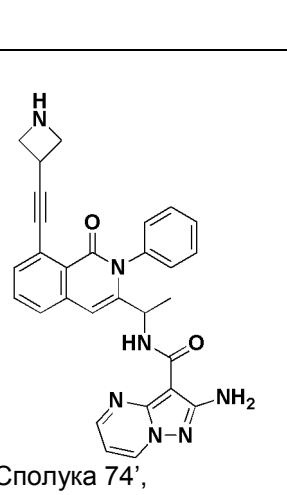
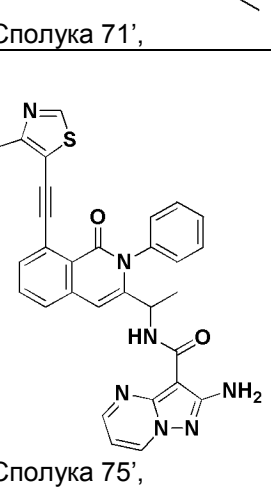
 <p>Сполука 64',</p>	 <p>Сполука 65',</p>	 <p>Сполука 66',</p>	 <p>Сполука 67',</p>
 <p>Сполука 68',</p>	 <p>Сполука 69',</p>	 <p>Сполука 70',</p>	 <p>Сполука 71',</p>
 <p>Сполука 72',</p>	 <p>Сполука 73',</p>	 <p>Сполука 74',</p>	 <p>Сполука 75',</p>

Таблица 7 (продовження)

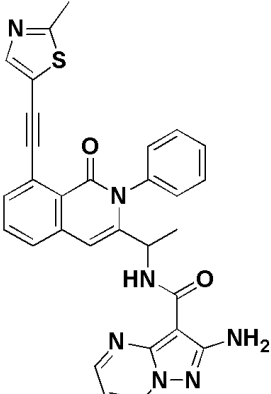
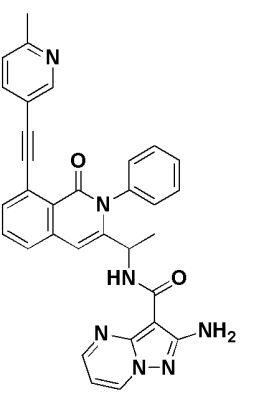
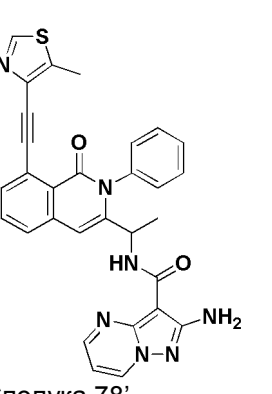
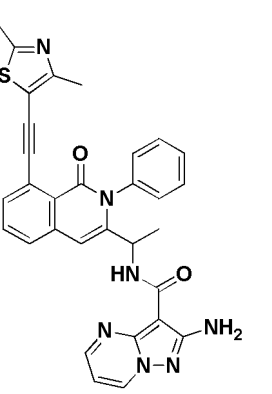
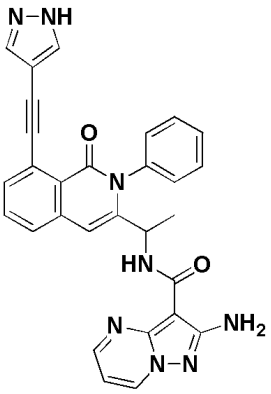
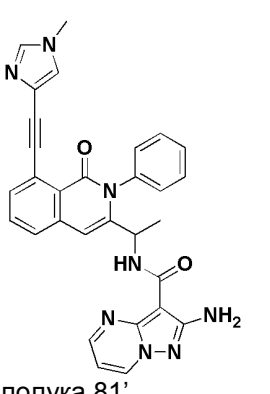
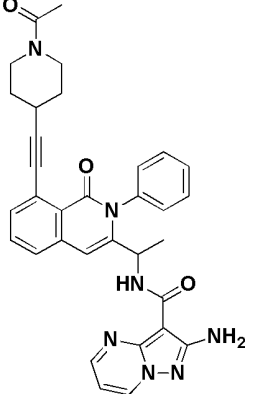
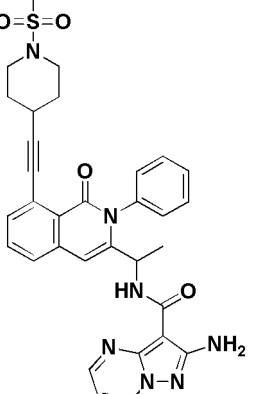
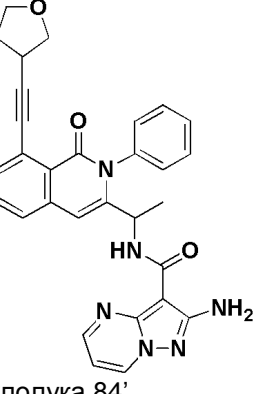
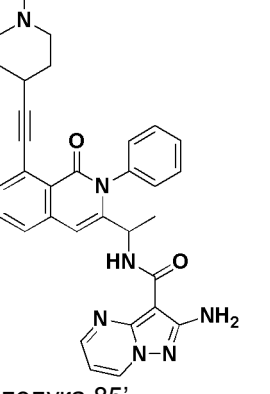
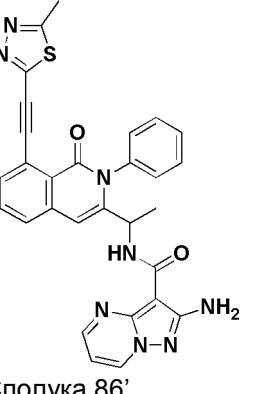
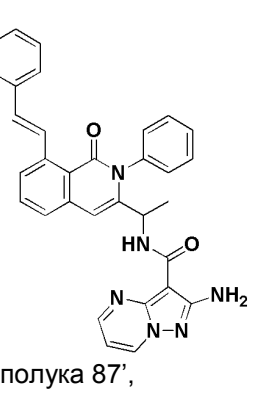
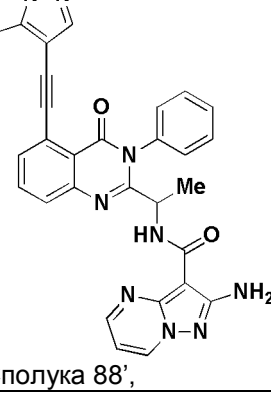
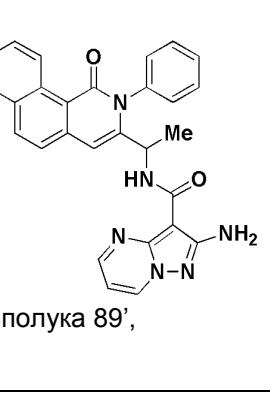
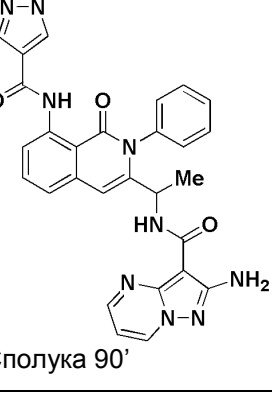
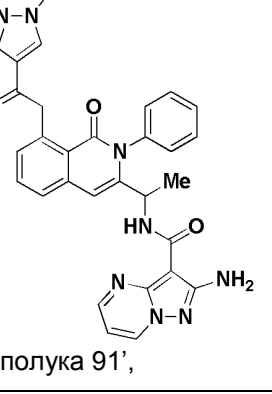
 <p>Сполука 76',</p>	 <p>Сполука 77',</p>	 <p>Сполука 78',</p>	 <p>Сполука 79',</p>
 <p>Сполука 80',</p>	 <p>Сполука 81',</p>	 <p>Сполука 82',</p>	 <p>Сполука 83',</p>
 <p>Сполука 84',</p>	 <p>Сполука 85',</p>	 <p>Сполука 86',</p>	 <p>Сполука 87',</p>
 <p>Сполука 88',</p>	 <p>Сполука 89',</p>	 <p>Сполука 90',</p>	 <p>Сполука 91',</p>

Таблица 7 (продовження)

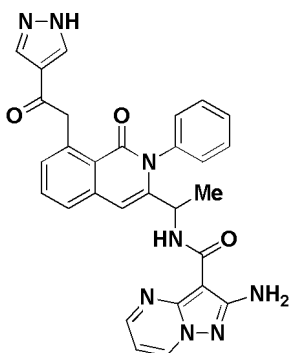
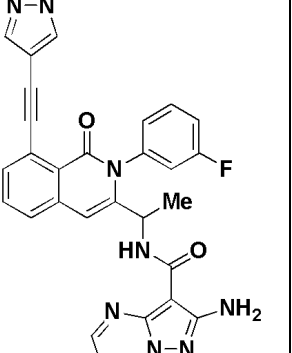
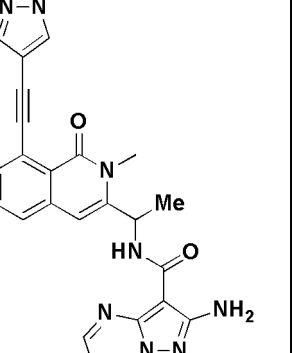
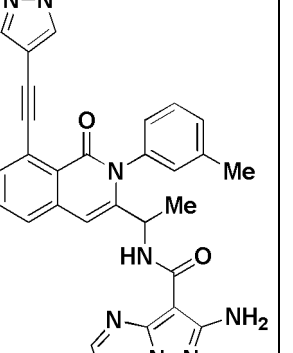
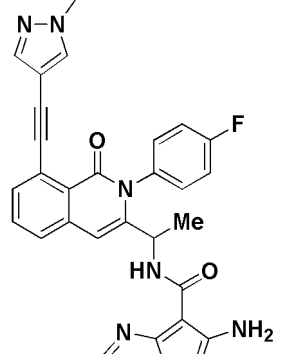
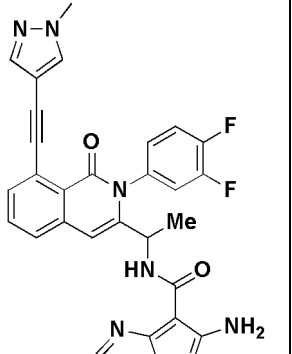
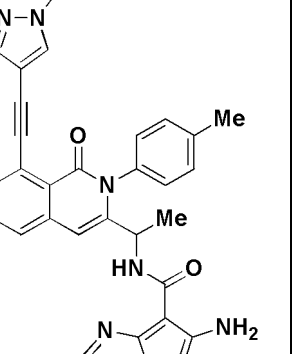
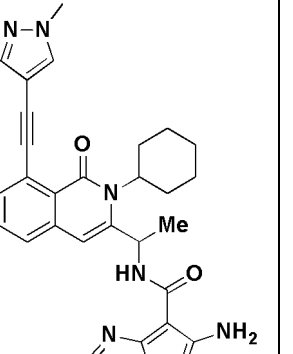
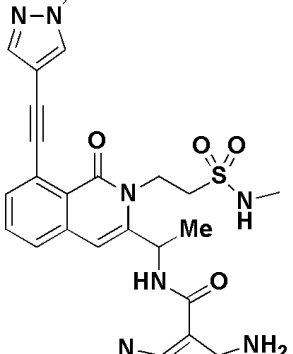
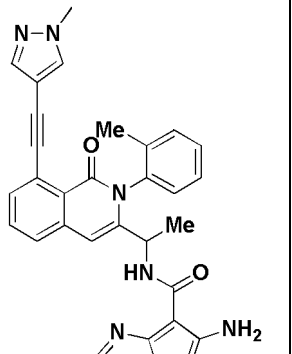
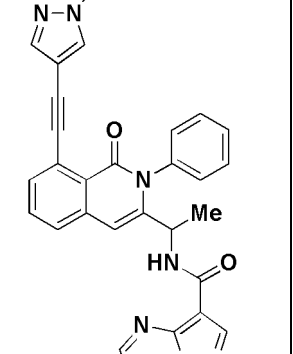
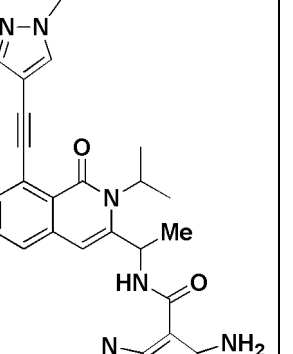
 <p>Сполука 92',</p>	 <p>Сполука 93',</p>	 <p>Сполука 94',</p>	 <p>Сполука 95',</p>
 <p>Сполука 96',</p>	 <p>Сполука 97',</p>	 <p>Сполука 98',</p>	 <p>Сполука 99',</p>
 <p>Сполука 100',</p>	 <p>Сполука 101',</p>	 <p>Сполука 102',</p>	 <p>Сполука 103',</p>

Таблица 7 (продовження)

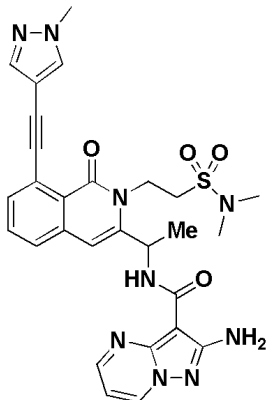
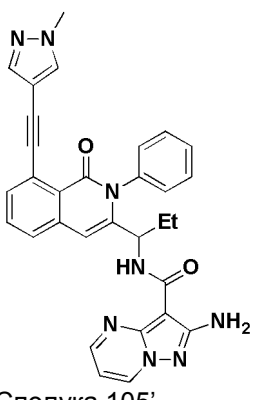
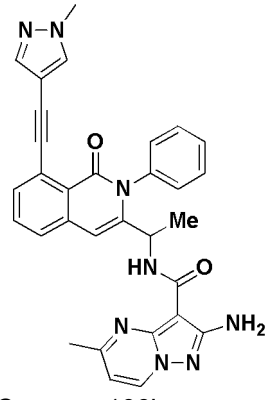
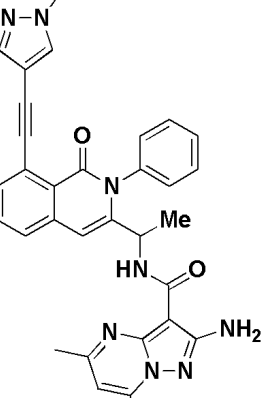
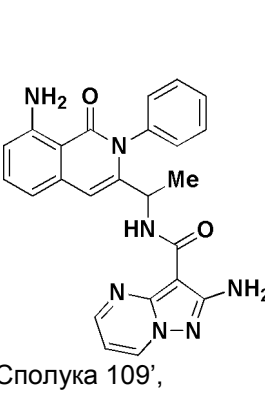
 <p>Сполука 104',</p>	 <p>Сполука 105',</p>	 <p>Сполука 106',</p>	
 <p>Сполука 108',</p>	 <p>Сполука 109',</p>		

Таблица 8

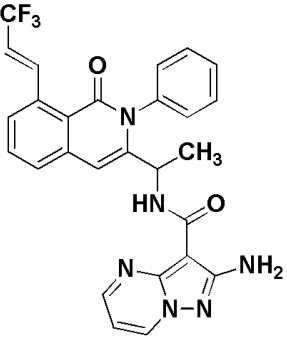
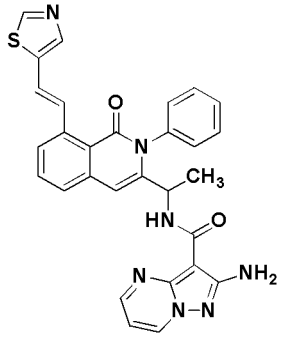
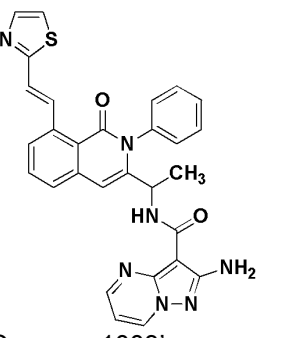
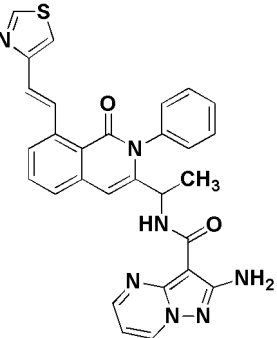
 <p>Сполука 1001',</p>	 <p>Сполука 1002',</p>	 <p>Сполука 1003',</p>	 <p>Сполука 1004',</p>
---	---	--	---

Таблица 8 (продовження)

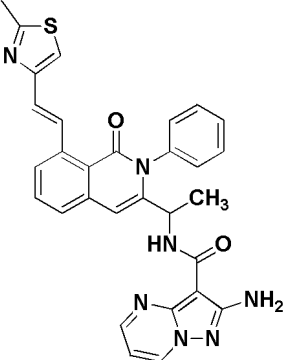
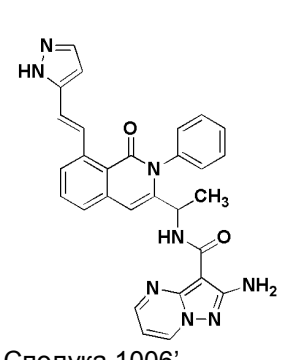
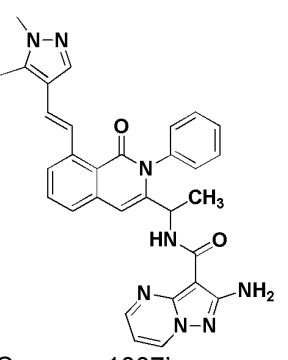
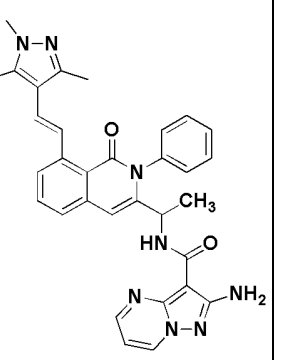
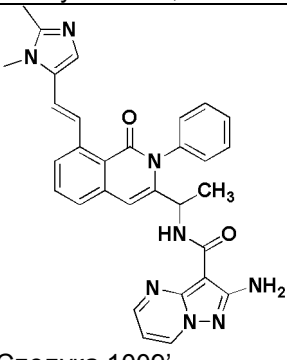
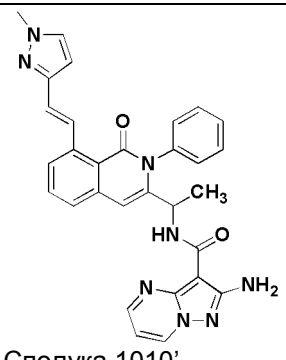
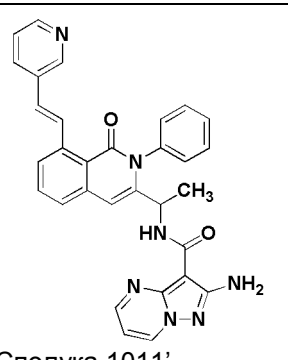
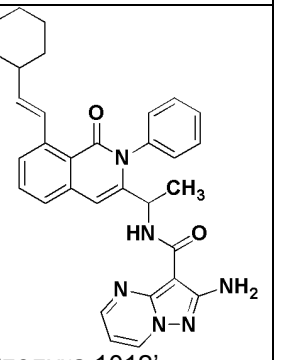
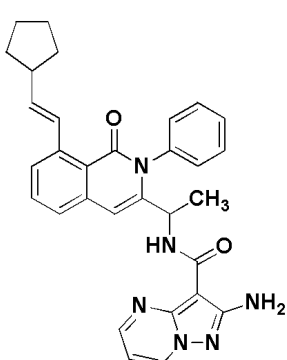
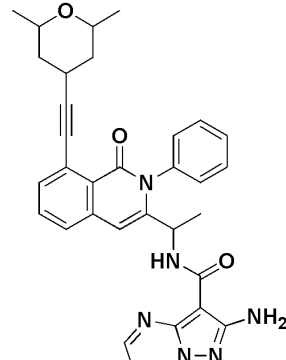
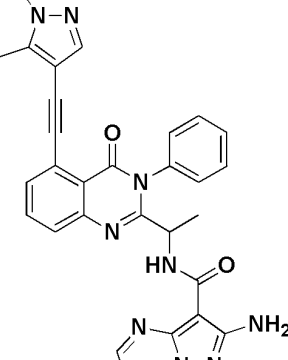
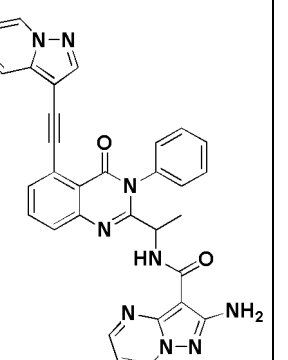
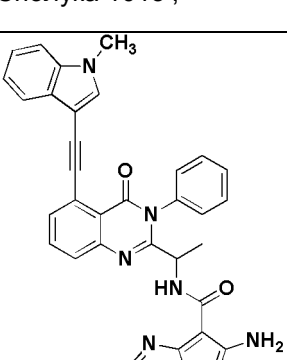
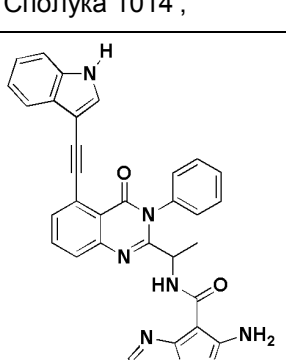
 <p>Сполука 1005',</p>	 <p>Сполука 1006',</p>	 <p>Сполука 1007',</p>	 <p>Сполука 1008',</p>
 <p>Сполука 1009',</p>	 <p>Сполука 1010',</p>	 <p>Сполука 1011',</p>	 <p>Сполука 1012',</p>
 <p>Сполука 1013',</p>	 <p>Сполука 1014',</p>	 <p>Сполука 1015',</p>	 <p>Сполука 1016',</p>
 <p>Сполука 1017',</p>	 <p>Сполука 1018'</p>		

Таблица 8 (продовження)

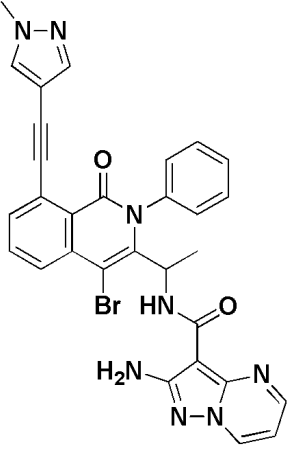
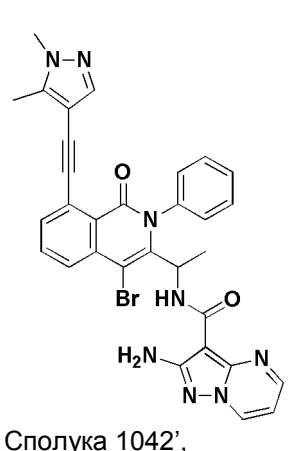
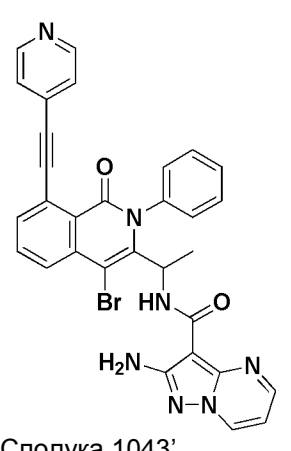
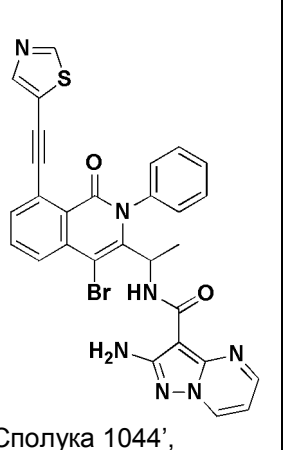
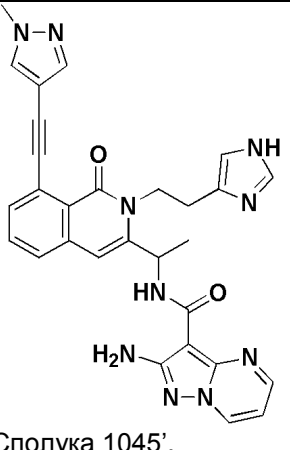
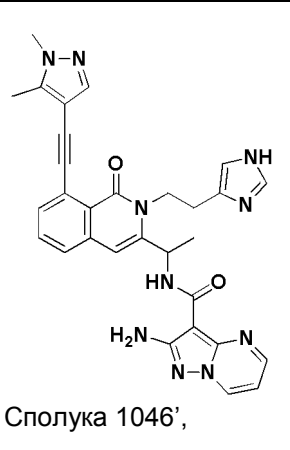
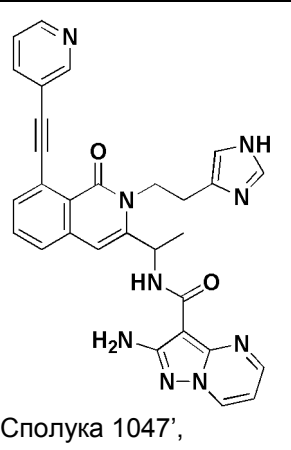
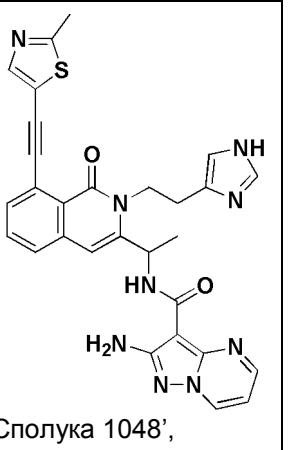
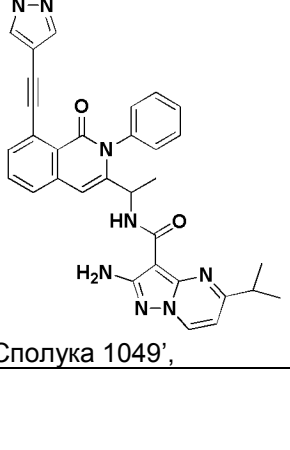
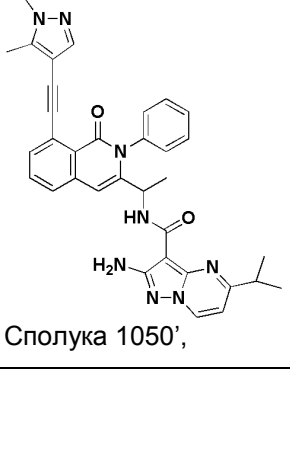
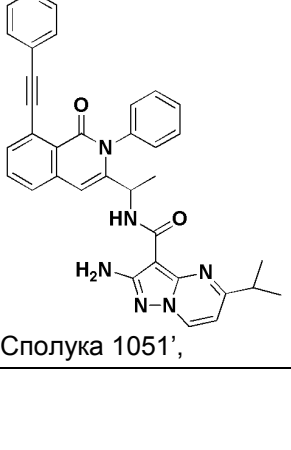
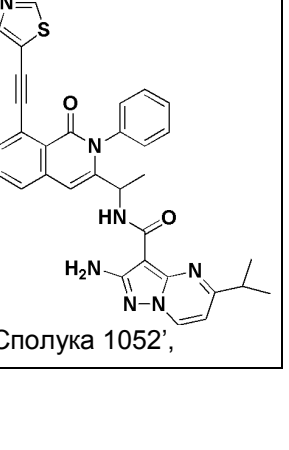
 <p>Сполука 1041',</p>	 <p>Сполука 1042',</p>	 <p>Сполука 1043',</p>	 <p>Сполука 1044',</p>
 <p>Сполука 1045',</p>	 <p>Сполука 1046',</p>	 <p>Сполука 1047',</p>	 <p>Сполука 1048',</p>
 <p>Сполука 1049',</p>	 <p>Сполука 1050',</p>	 <p>Сполука 1051',</p>	 <p>Сполука 1052',</p>

Таблица 8 (продовження)

<p>Сполука 1053',</p>	<p>Сполука 1054',</p>	<p>Сполука 1055',</p>	<p>Сполука 1056',</p>
<p>Сполука 1057',</p>	<p>Сполука 1058',</p>	<p>Сполука 1059',</p>	<p>Сполука 1060',</p>
<p>Сполука 1061',</p>	<p>Сполука 1062',</p>	<p>Сполука 1063',</p>	<p>Сполука 1064',</p>

Таблица 8 (продовження)

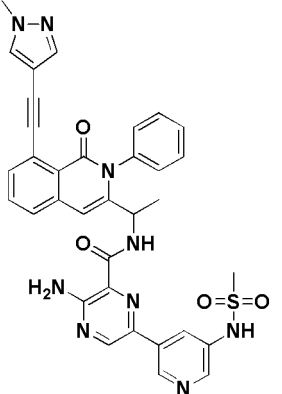
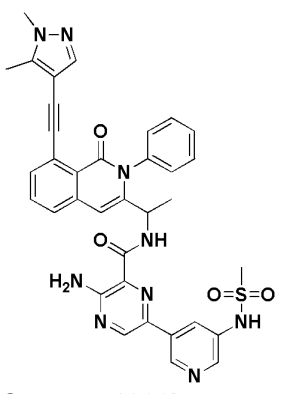
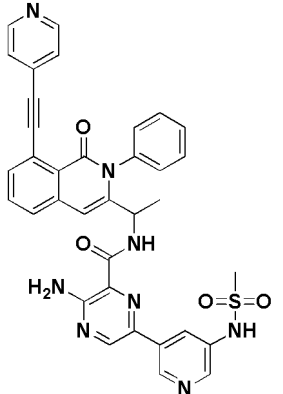
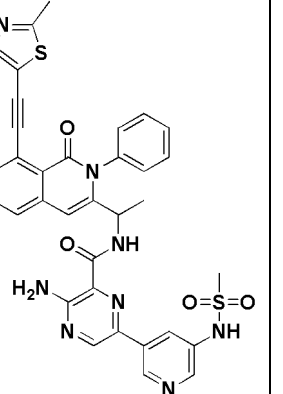
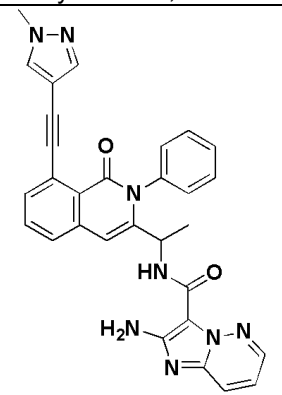
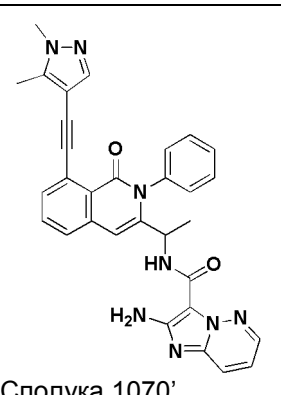
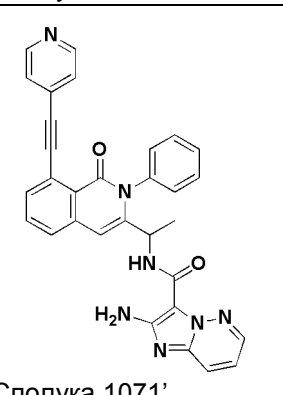
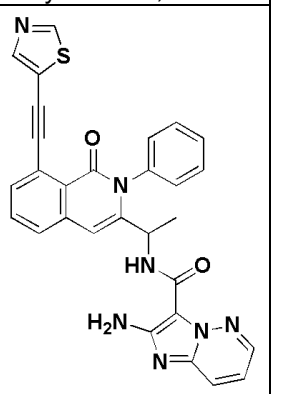
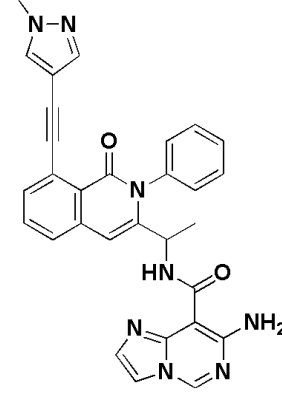
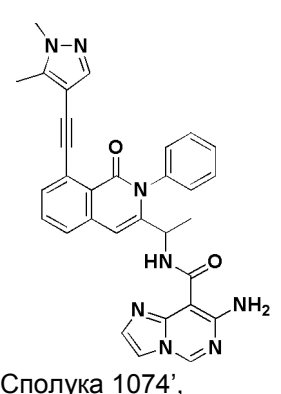
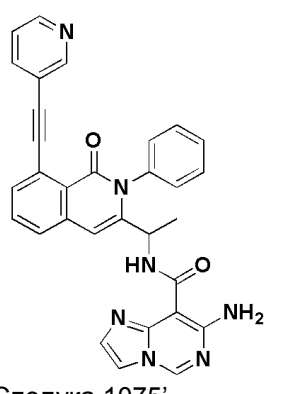
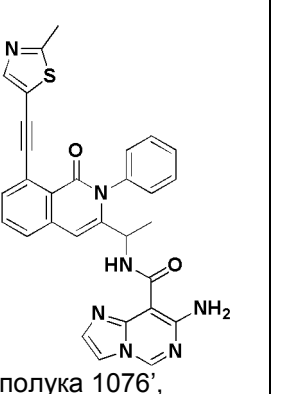
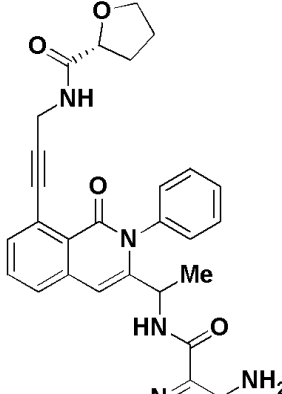
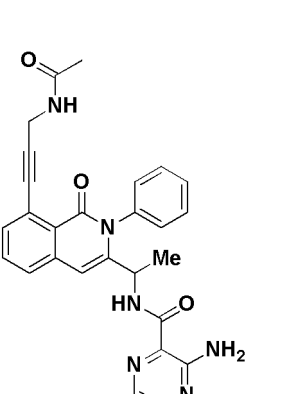
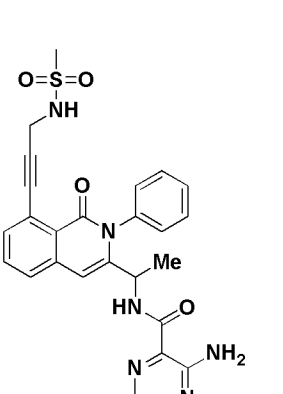
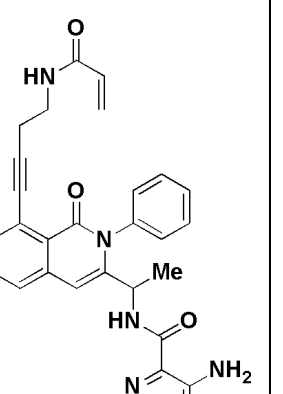
 <p>Сполука 1065',</p>	 <p>Сполука 1066',</p>	 <p>Сполука 1067',</p>	 <p>Сполука 1068',</p>
 <p>Сполука 1069',</p>	 <p>Сполука 1070',</p>	 <p>Сполука 1071',</p>	 <p>Сполука 1072',</p>
 <p>Сполука 1073',</p>	 <p>Сполука 1074',</p>	 <p>Сполука 1075',</p>	 <p>Сполука 1076',</p>
 <p>Сполука 1077',</p>	 <p>Сполука 1078',</p>	 <p>Сполука 1079',</p>	 <p>Сполука 1080',</p>

Таблица 8 (продовження)

<p>Сполука 1081',</p>	<p>Сполука 1082',</p>	<p>Сполука 1083',</p>	<p>Сполука 1084',</p>
<p>Сполука 1085',</p>	<p>Сполука 1086',</p>	<p>Сполука 1087',</p>	<p>Сполука 1088',</p>
<p>Сполука 1089',</p>	<p>Сполука 1090',</p>	<p>Сполука 1091',</p>	<p>Сполука 1092'</p>

Таблица 9

<p>Сполука 2001',</p>	<p>Сполука 2002',</p>	<p>Сполука 2003',</p>	<p>Сполука 2004',</p>
<p>Сполука 2005',</p>	<p>Сполука 2006',</p>	<p>Сполука 2007',</p>	<p>Сполука 2008',</p>
<p>Сполука 2009',</p>	<p>Сполука 2010',</p>	<p>Сполука 2011',</p>	<p>Сполука 2012',</p>
<p>Сполука 2013',</p>	<p>Сполука 2014',</p>	<p>Сполука 2015',</p>	<p>Сполука 2016',</p>

Таблица 9 (продовження)

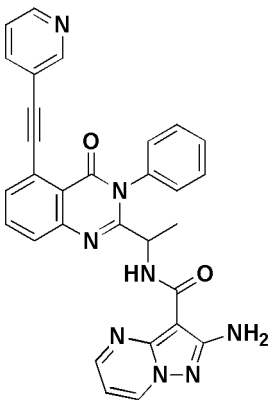
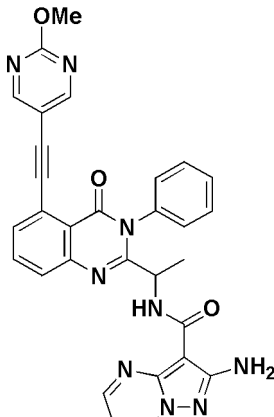
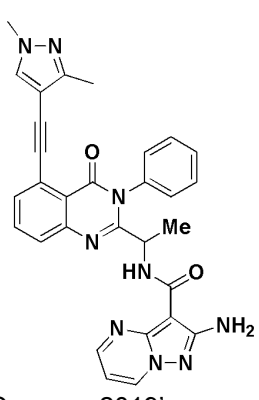
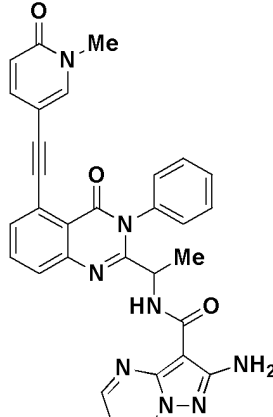
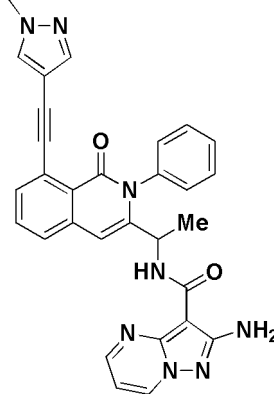
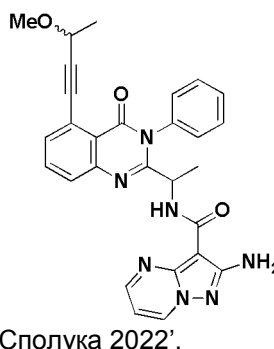
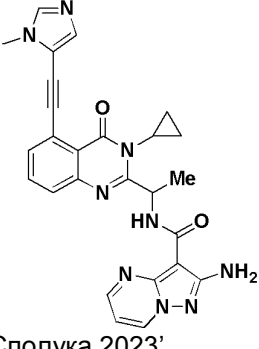
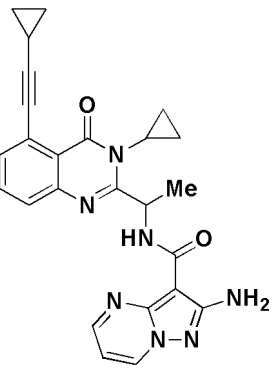
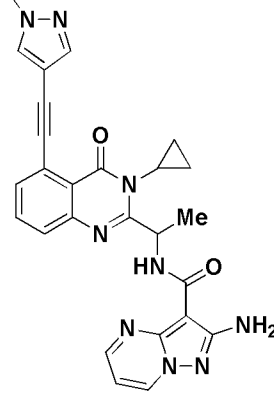
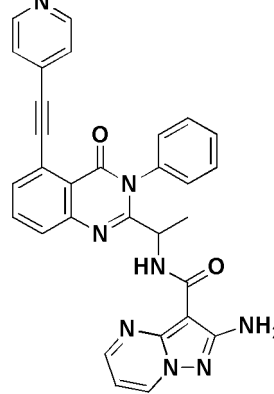
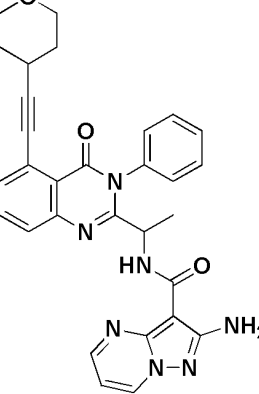
 <p>Сполука 2017',</p>	 <p>Сполука 2018',</p>	 <p>Сполука 2019',</p>	 <p>Сполука 2020',</p>
 <p>Сполука 2021',</p>	 <p>Сполука 2022',</p>	 <p>Сполука 2023',</p>	 <p>Сполука 2024',</p>
 <p>Сполука 2025',</p>	 <p>Сполука 2026',</p>	 <p>Сполука 2027',</p>	

Таблица 9 (продовження)

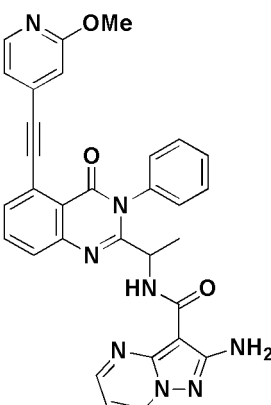
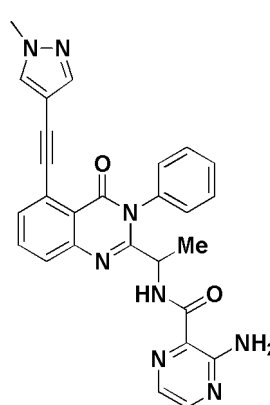
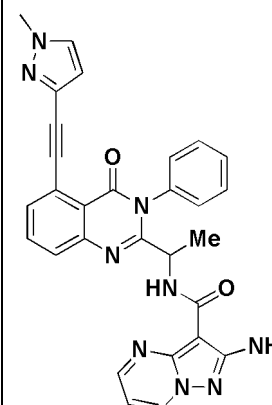
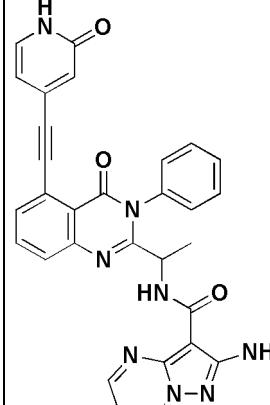
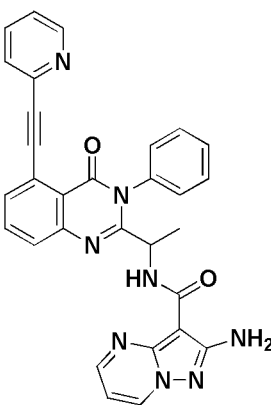
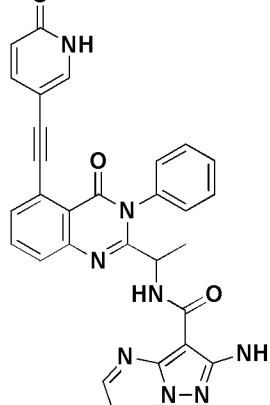
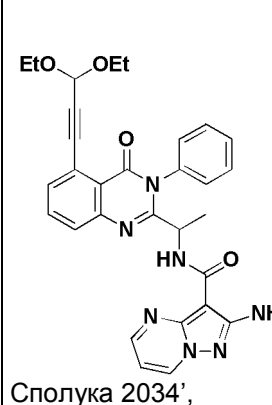
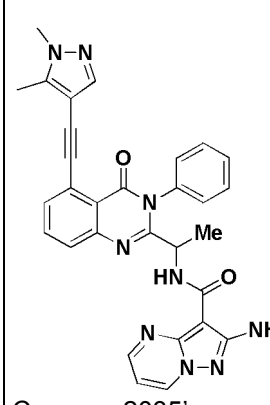
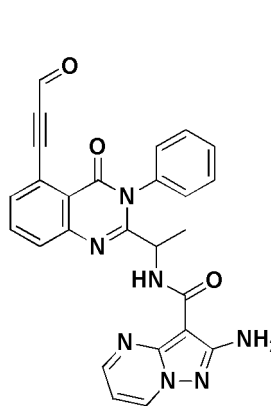
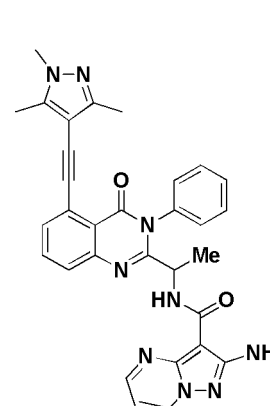
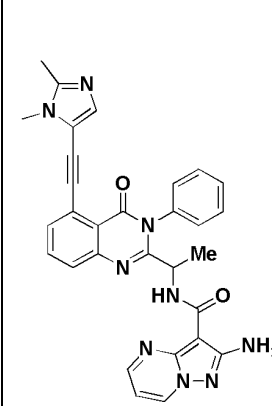
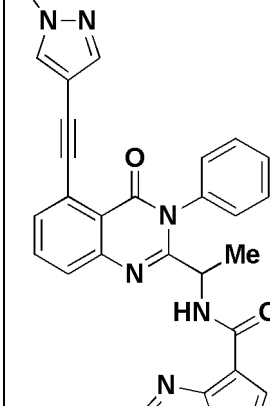
 <p>Сполука 2028',</p>	 <p>Сполука 2029',</p>	 <p>Сполука 2030',</p>	 <p>Сполука 2031',</p>
 <p>Сполука 2032',</p>	 <p>Сполука 2033',</p>	 <p>Сполука 2034',</p>	 <p>Сполука 2035',</p>
 <p>Сполука 2036',</p>	 <p>Сполука 2037',</p>	 <p>Сполука 2038',</p>	 <p>Сполука 2039',</p>

Таблица 3 (продовження)

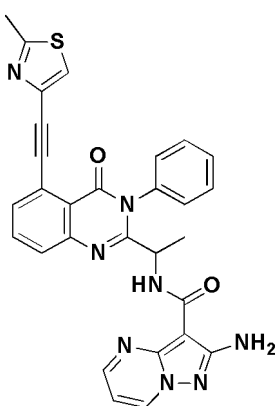
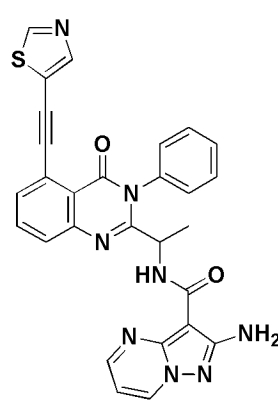
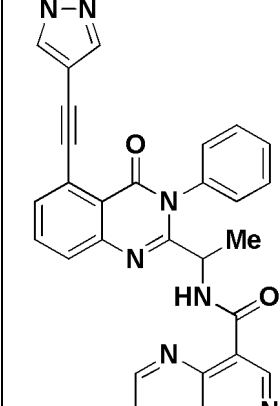
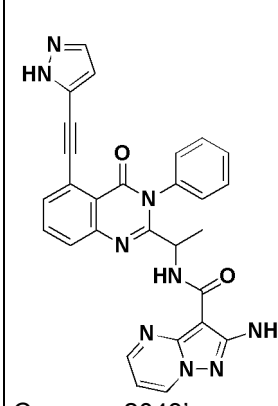
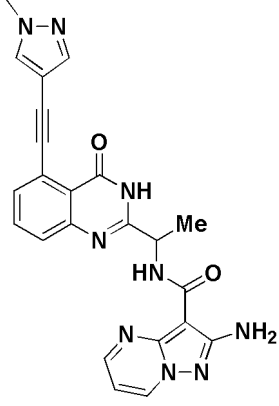
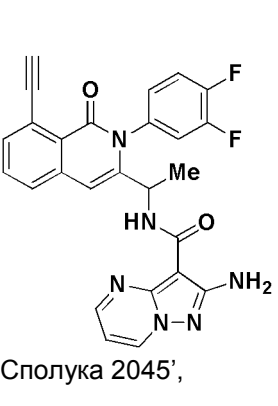
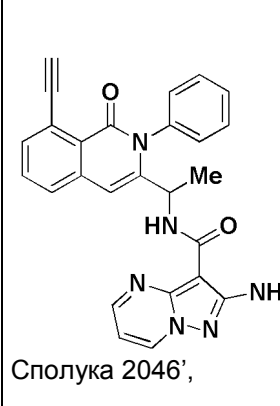
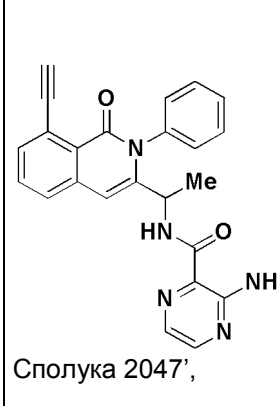
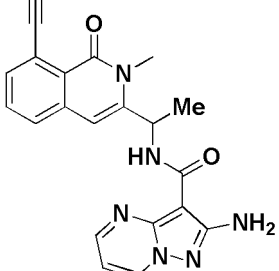
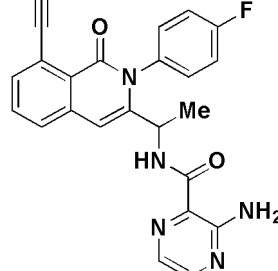
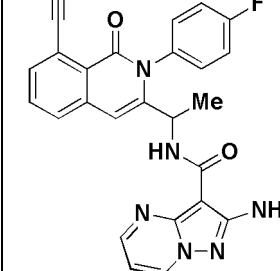
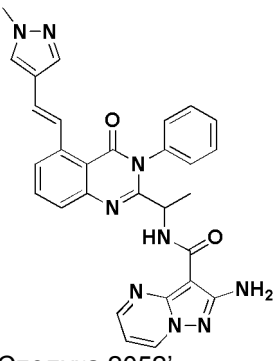
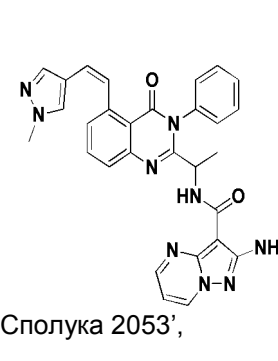
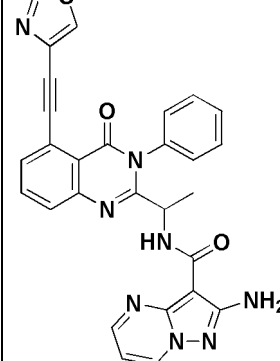
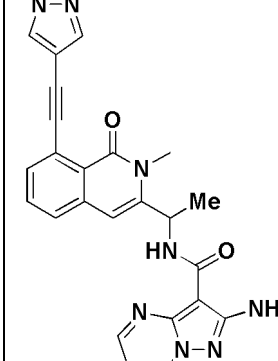
 <p>Сполука 2040',</p>	 <p>Сполука 2041',</p>	 <p>Сполука 2042',</p>	 <p>Сполука 2043',</p>
 <p>Сполука 2044',</p>	 <p>Сполука 2045',</p>	 <p>Сполука 2046',</p>	 <p>Сполука 2047',</p>
 <p>Сполука 2048',</p>	 <p>Сполука 2049',</p>	 <p>Сполука 2050',</p>	
 <p>Сполука 2052',</p>	 <p>Сполука 2053',</p>	 <p>Сполука 2054'.</p>	 <p>Сполука 2055',</p>

Таблица 9 (продовження)

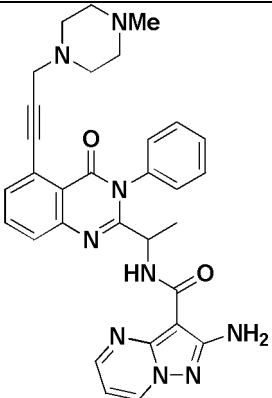
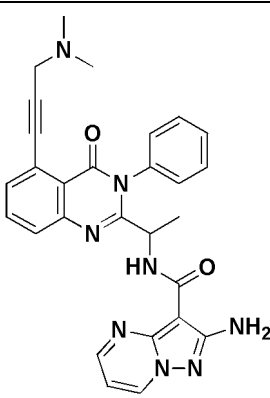
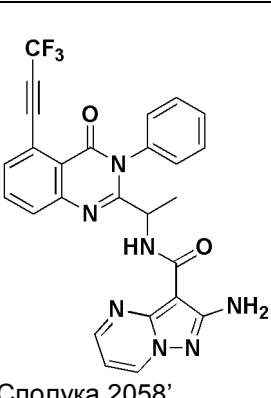
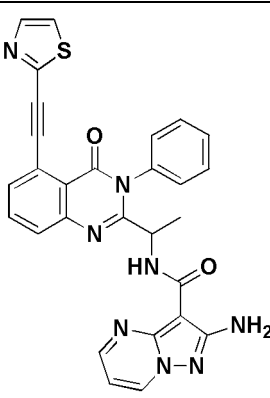
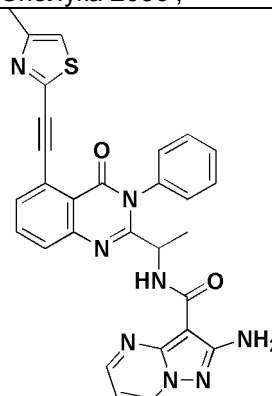
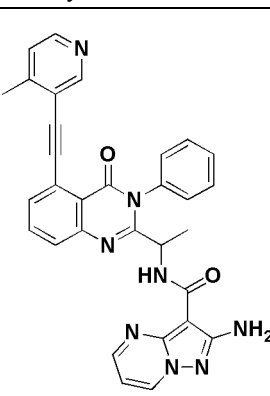
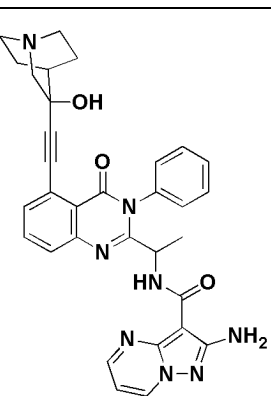
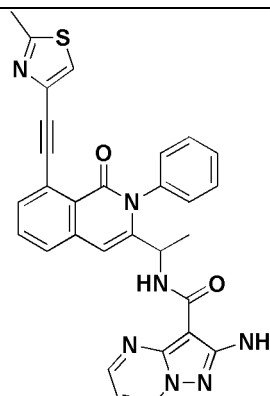
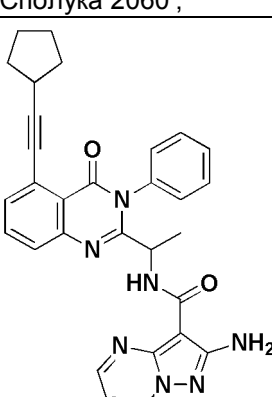
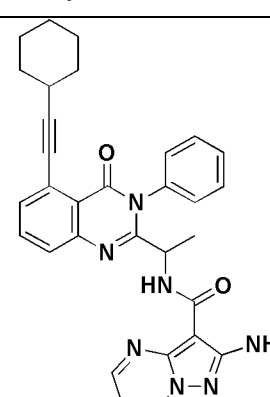
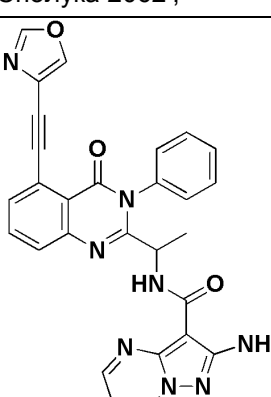
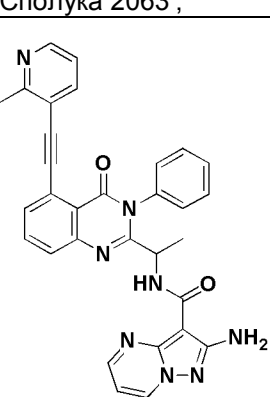
 <p>Сполука 2056',</p>	 <p>Сполука 2057',</p>	 <p>Сполука 2058',</p>	 <p>Сполука 2059',</p>
 <p>Сполука 2060',</p>	 <p>Сполука 2061',</p>	 <p>Сполука 2062',</p>	 <p>Сполука 2063',</p>
 <p>Сполука 2064',</p>	 <p>Сполука 2065',</p>	 <p>Сполука 2066',</p>	 <p>Сполука 2067',</p>

Таблица 9 (продовження)

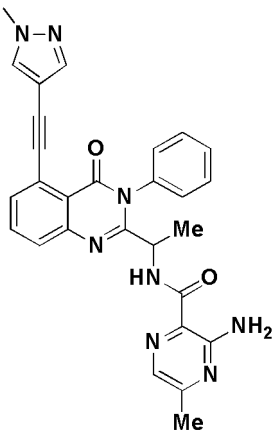
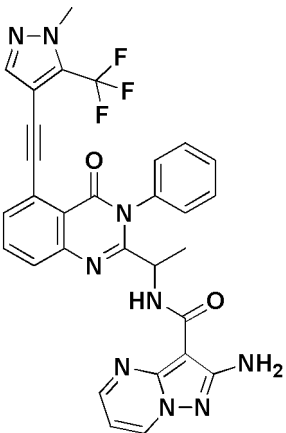
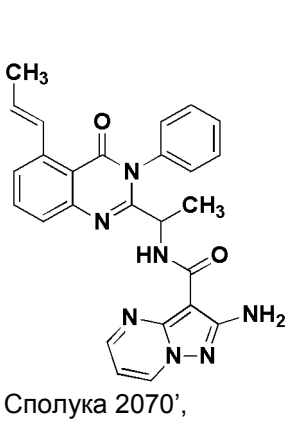
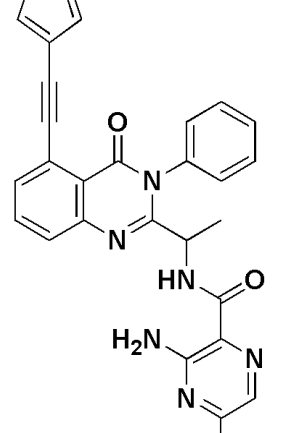
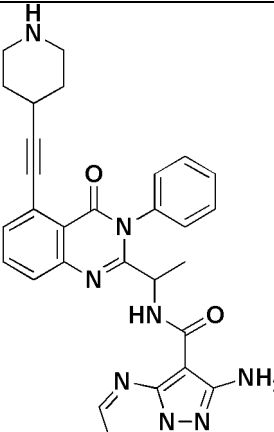
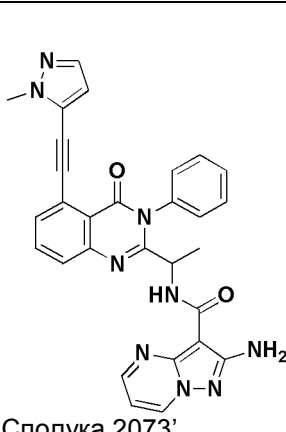
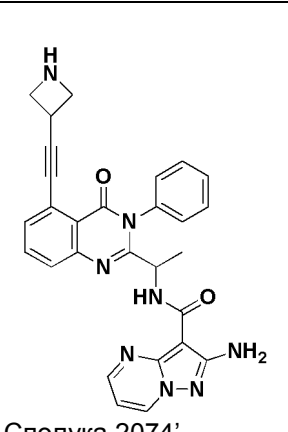
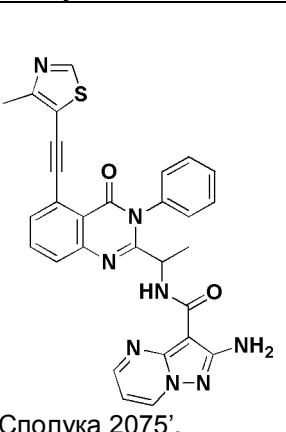
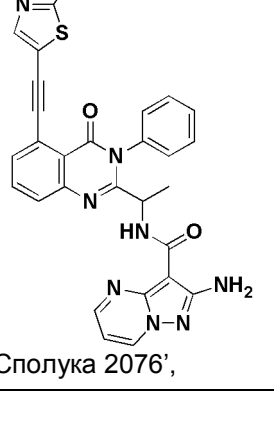
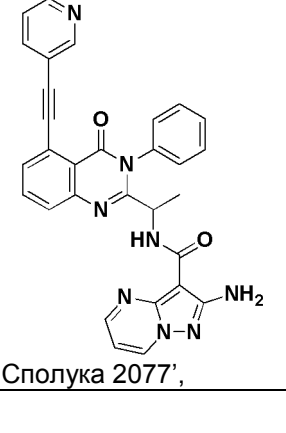
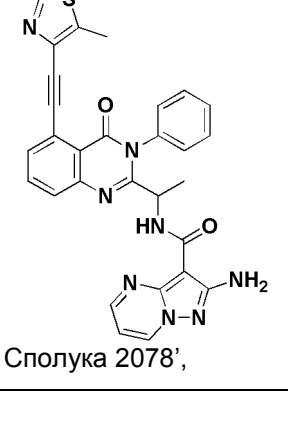
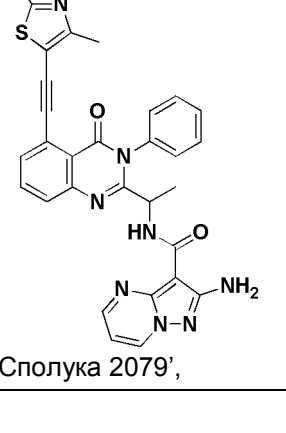
 <p>Сполука 2068',</p>	 <p>Сполука 2069',</p>	 <p>Сполука 2070',</p>	 <p>Сполука 2071',</p>
 <p>Сполука 2072',</p>	 <p>Сполука 2073',</p>	 <p>Сполука 2074',</p>	 <p>Сполука 2075',</p>
 <p>Сполука 2076',</p>	 <p>Сполука 2077',</p>	 <p>Сполука 2078',</p>	 <p>Сполука 2079',</p>

Таблица 9 (продовження)

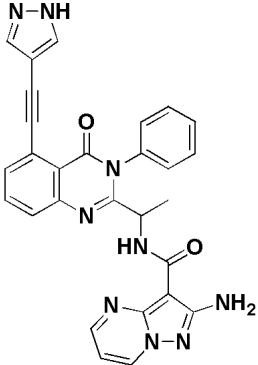
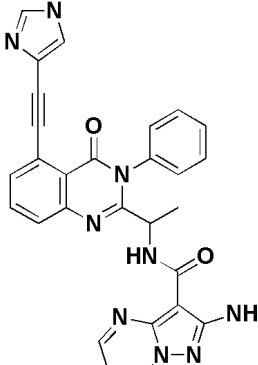
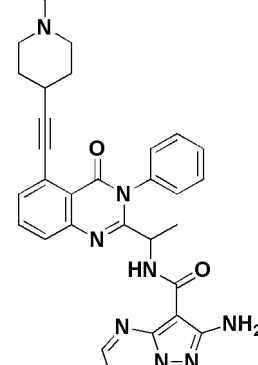
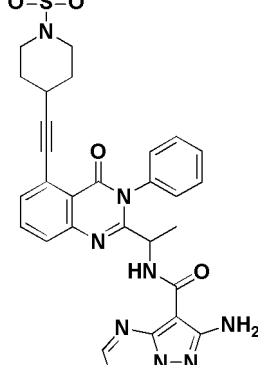
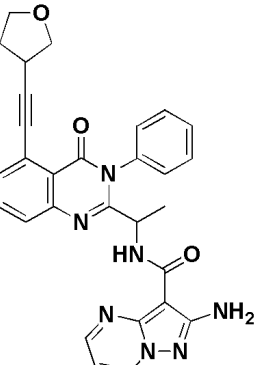
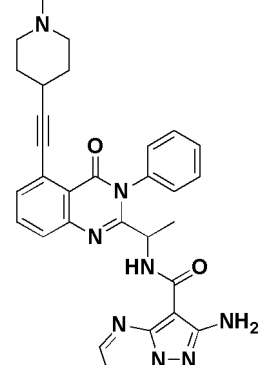
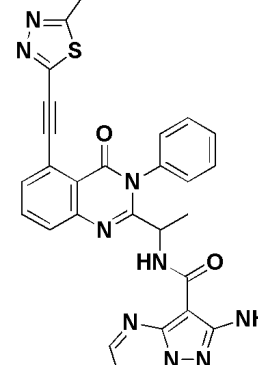
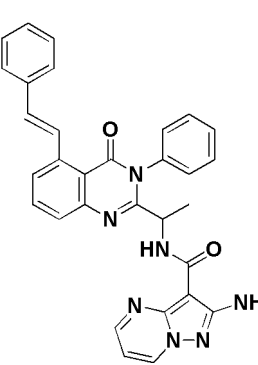
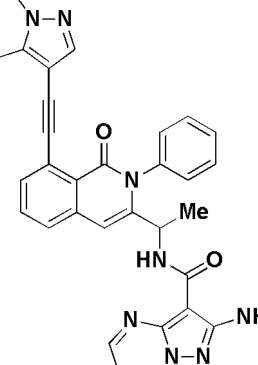
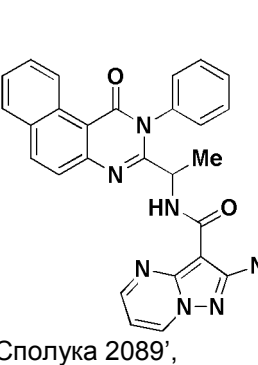
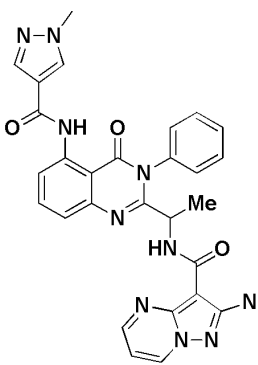
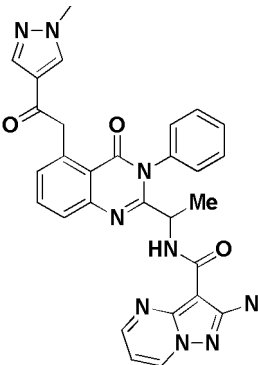
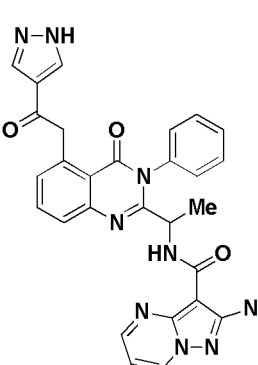
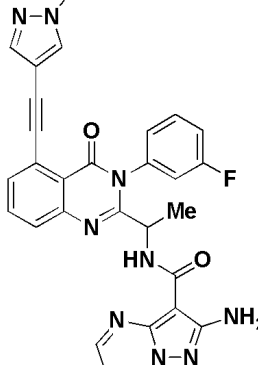
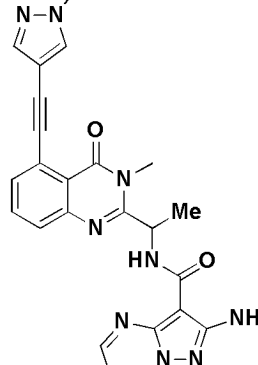
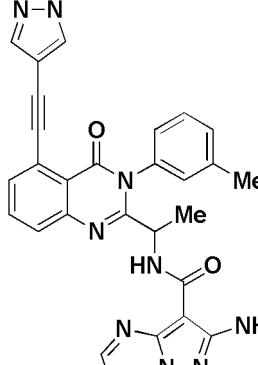
 <p>Сполука 2080',</p>	 <p>Сполука 2081',</p>	 <p>Сполука 2082',</p>	 <p>Сполука 2083',</p>
 <p>Сполука 2084',</p>	 <p>Сполука 2085',</p>	 <p>Сполука 2086',</p>	 <p>Сполука 2087',</p>
 <p>Сполука 2088',</p>	 <p>Сполука 2089',</p>	 <p>Сполука 2090'</p>	 <p>Сполука 2091',</p>
 <p>Сполука 2092',</p>	 <p>Сполука 2093',</p>	 <p>Сполука 2094',</p>	 <p>Сполука 2095',</p>

Таблица 9 (продовження)

<p>Сполука 2096',</p>	<p>Сполука 2097',</p>	<p>Сполука 2098',</p>	<p>Сполука 2099',</p>
<p>Сполука 2100',</p>	<p>Сполука 2101',</p>	<p>Сполука 2102',</p>	<p>Сполука 2103',</p>
<p>Сполука 2104',</p>	<p>Сполука 2105',</p>	<p>Сполука 2106',</p>	

Таблица 9 (продовження)

<p>Сполука 2108',</p>	<p>Сполука 2109',</p>		
-----------------------	-----------------------	--	--

Таблица 10

<p>Сполука 3001',</p>	<p>Сполука 3002',</p>	<p>Сполука 3003',</p>	<p>Сполука 3004',</p>
<p>Сполука 3005',</p>	<p>Сполука 3006',</p>	<p>Сполука 3007',</p>	<p>Сполука 3008',</p>
<p>Сполука 3009',</p>	<p>Сполука 3010',</p>	<p>Сполука 3011',</p>	<p>Сполука 3012',</p>

Таблица 10 (продовження)

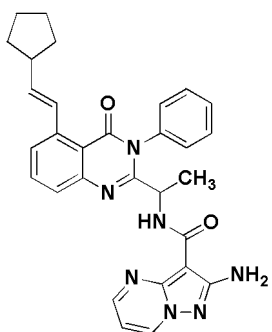
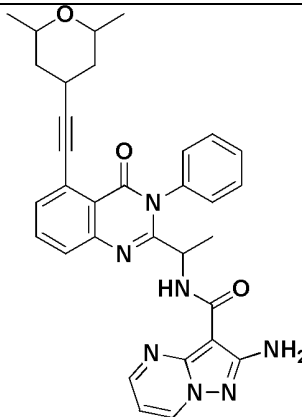
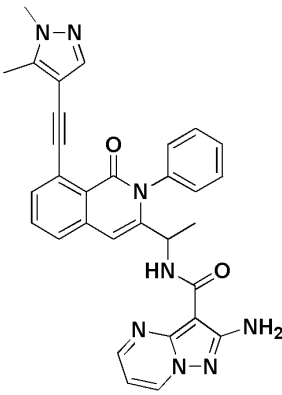
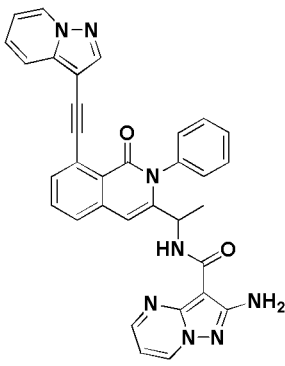
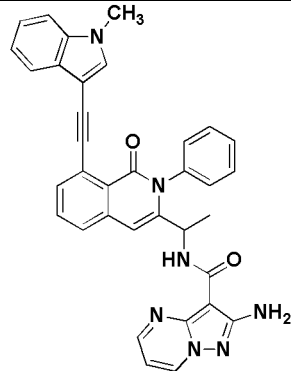
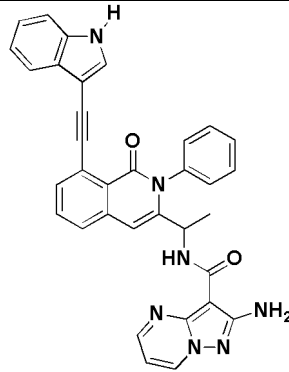
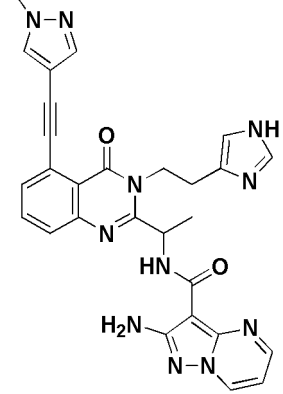
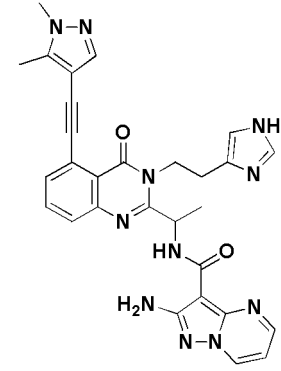
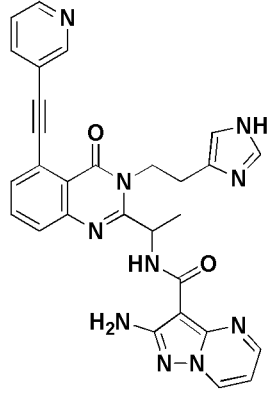
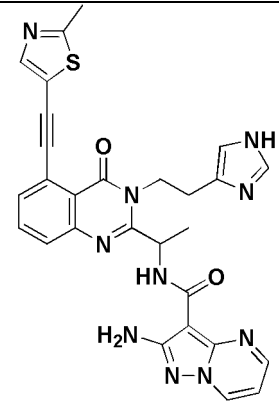
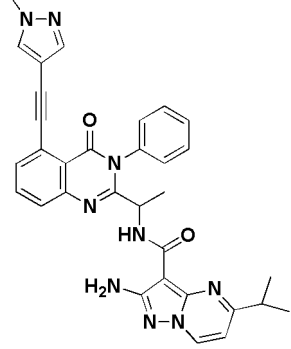
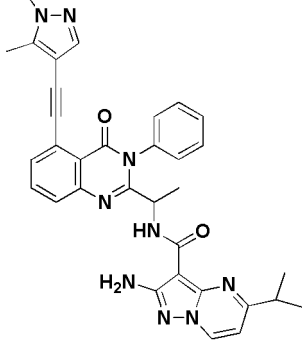
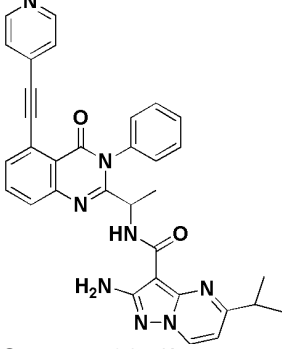
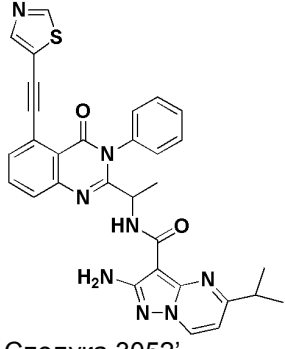
 <p>Сполука 3013',</p>	 <p>Сполука 3014',</p>	 <p>Сполука 3015',</p>	 <p>Сполука 3016',</p>
 <p>Сполука 3017',</p>	 <p>Сполука 3018',</p>		
 <p>Сполука 3045',</p>	 <p>Сполука 3046',</p>	 <p>Сполука 3047',</p>	 <p>Сполука 3048',</p>
 <p>Сполука 3049',</p>	 <p>Сполука 3050',</p>	 <p>Сполука 3051',</p>	 <p>Сполука 3052',</p>

Таблица 10 (продовження)

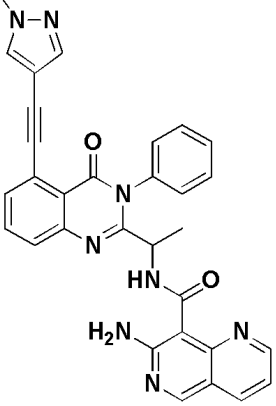
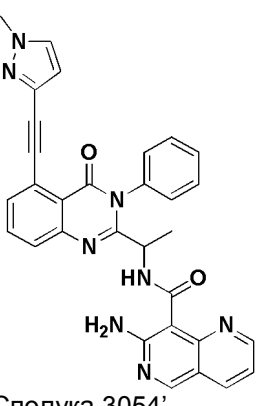
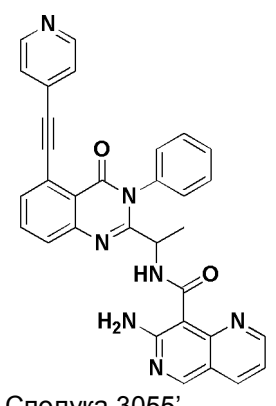
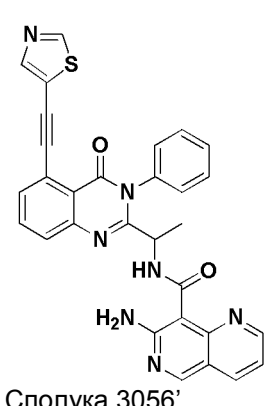
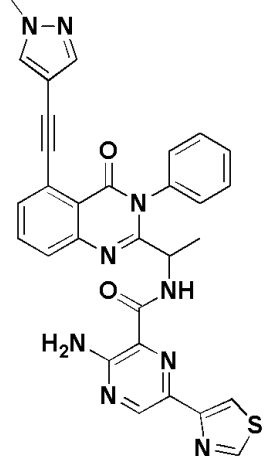
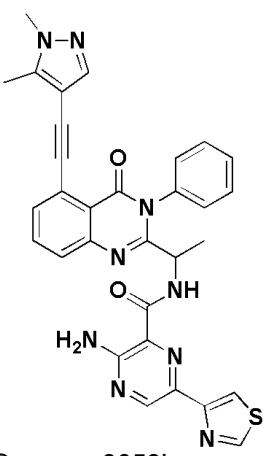
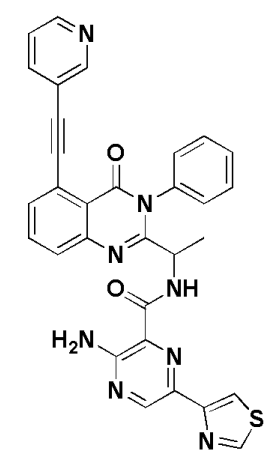
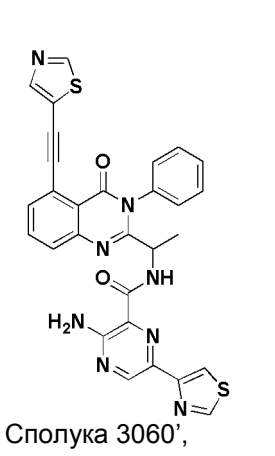
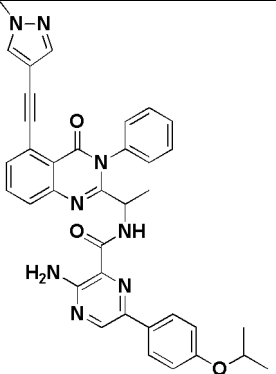
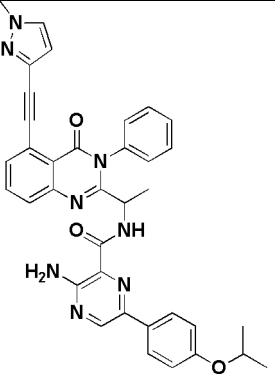
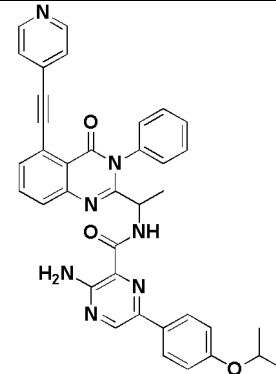
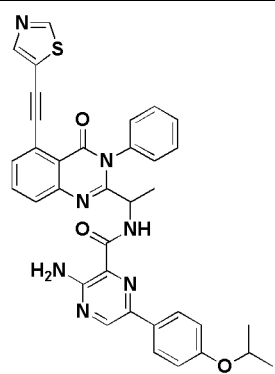
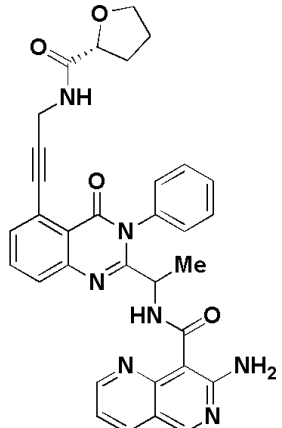
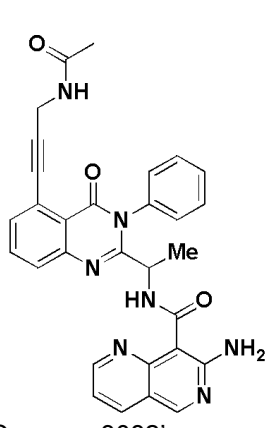
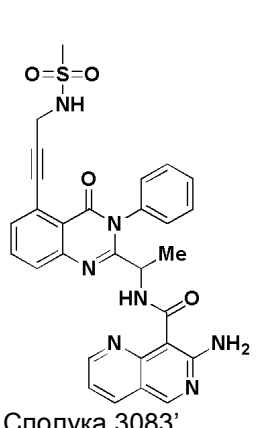
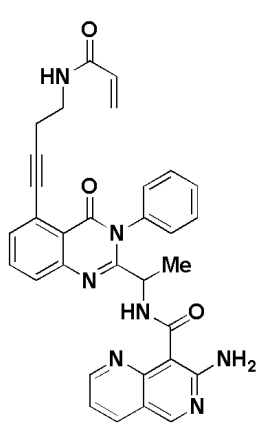
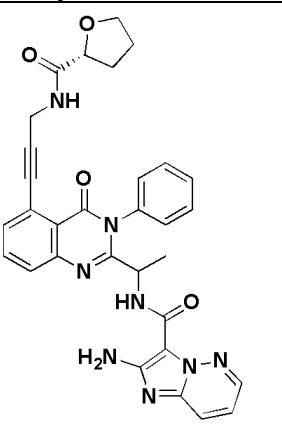
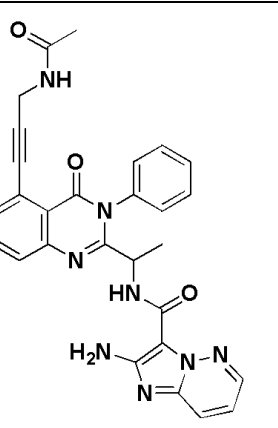
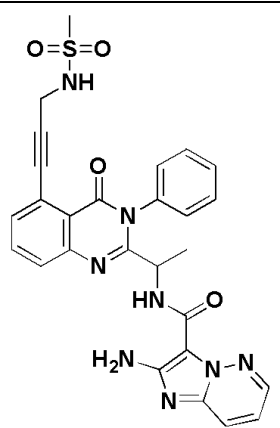
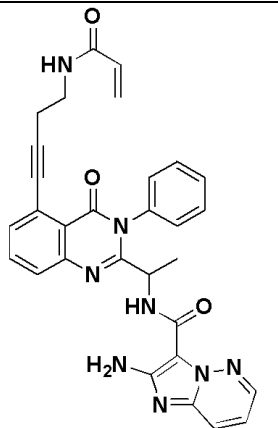
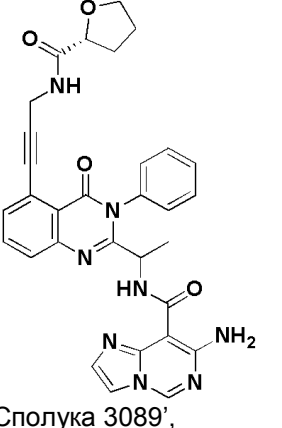
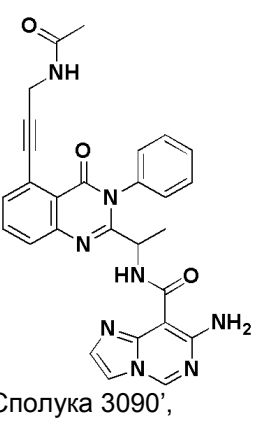
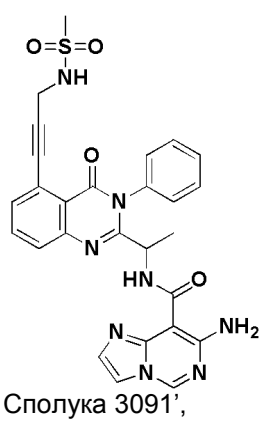
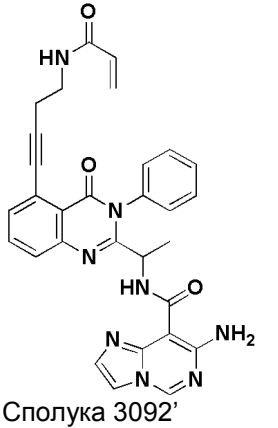
 <p>Сполука 3053',</p>	 <p>Сполука 3054',</p>	 <p>Сполука 3055',</p>	 <p>Сполука 3056',</p>
 <p>Сполука 3057',</p>	 <p>Сполука 3058',</p>	 <p>Сполука 3059',</p>	 <p>Сполука 3060',</p>
 <p>Сполука 3061',</p>	 <p>Сполука 3062',</p>	 <p>Сполука 3063',</p>	 <p>Сполука 3064',</p>

Таблица 10 (продовження)

<p>Сполука 3065',</p>	<p>Сполука 3066',</p>	<p>Сполука 3067',</p>	<p>Сполука 3068',</p>
<p>Сполука 3069',</p>	<p>Сполука 3070',</p>	<p>Сполука 3071',</p>	<p>Сполука 3072',</p>
<p>Сполука 3073',</p>	<p>Сполука 3074',</p>	<p>Сполука 3075',</p>	<p>Сполука 3076',</p>
<p>Сполука 3077',</p>	<p>Сполука 3078',</p>	<p>Сполука 3079',</p>	<p>Сполука 3080',</p>

Таблица 10 (продовження)

 <p>Сполука 3081',</p>	 <p>Сполука 3082',</p>	 <p>Сполука 3083',</p>	 <p>Сполука 3084',</p>
 <p>Сполука 3085',</p>	 <p>Сполука 3086',</p>	 <p>Сполука 3087',</p>	 <p>Сполука 3088',</p>
 <p>Сполука 3089',</p>	 <p>Сполука 3090',</p>	 <p>Сполука 3091',</p>	 <p>Сполука 3092',</p>

Таблиця 11

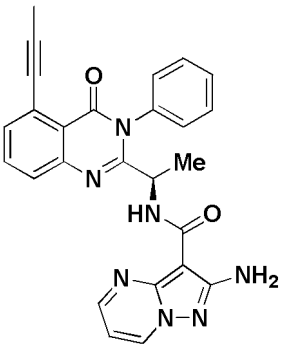
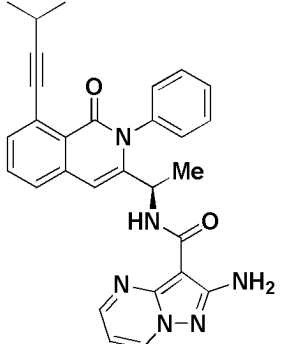
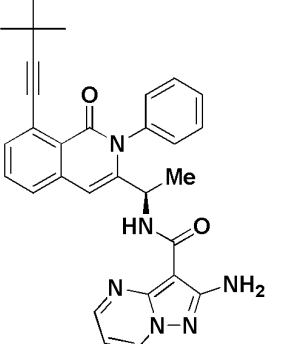
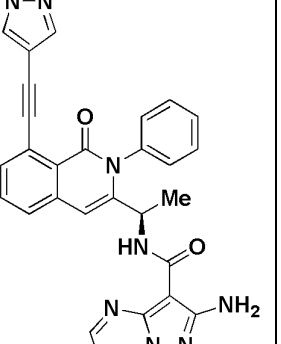
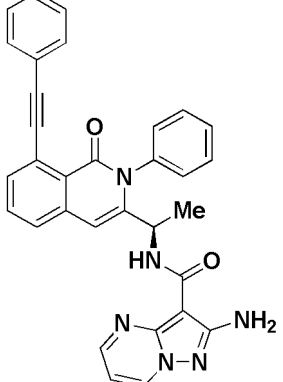
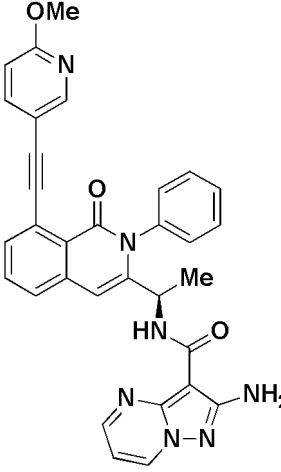
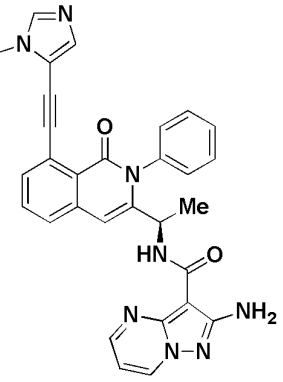
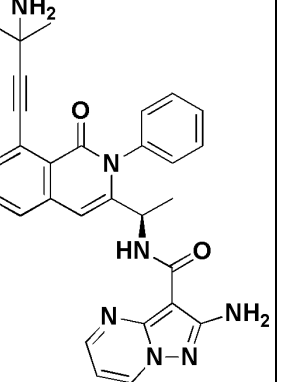
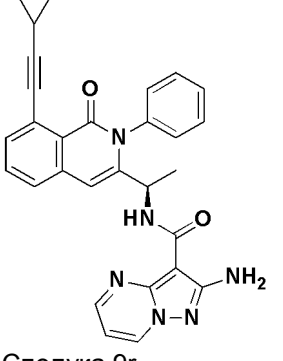
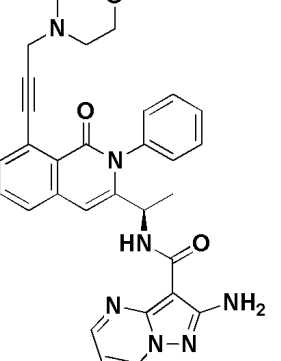
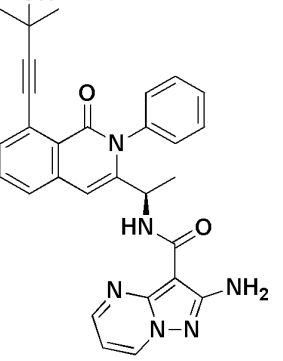
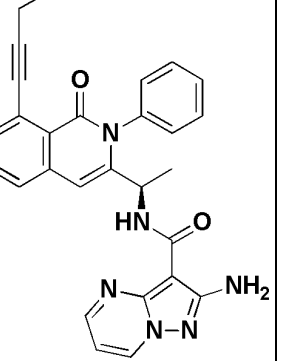
 <p>Сполука 1r,</p>	 <p>Сполука 2r,</p>	 <p>Сполука 3r,</p>	 <p>Сполука 4r,</p>
 <p>Сполука 5r,</p>	 <p>Сполука 6r,</p>	 <p>Сполука 7r,</p>	 <p>Сполука 8r,</p>
 <p>Сполука 9r,</p>	 <p>Сполука 10r,</p>	 <p>Сполука 11r,</p>	 <p>Сполука 12r,</p>

Таблица 11 (продовження)

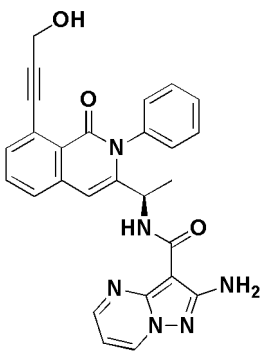
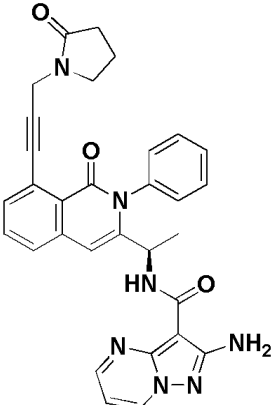
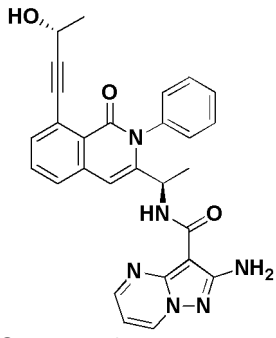
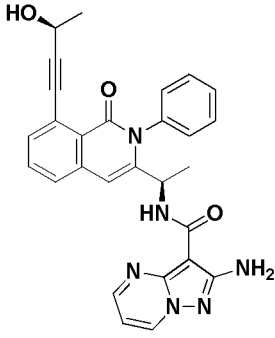
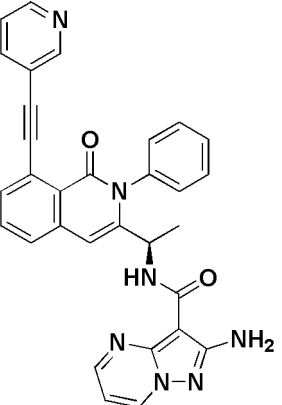
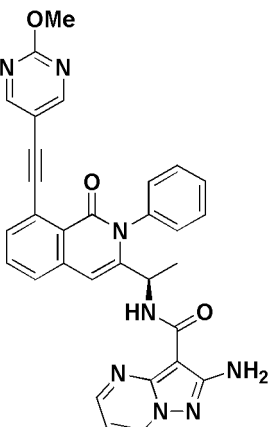
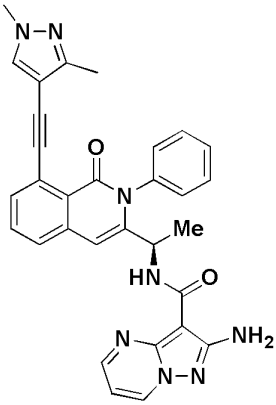
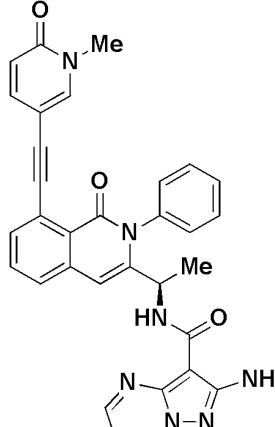
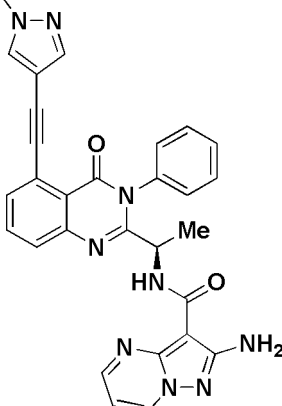
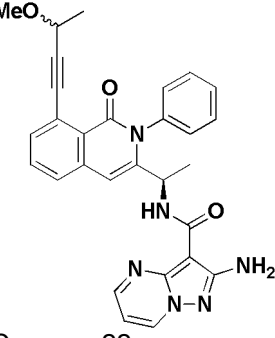
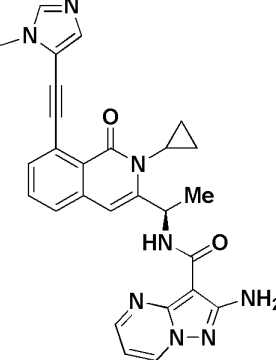
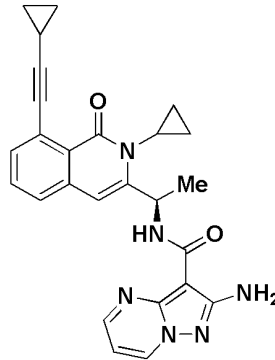
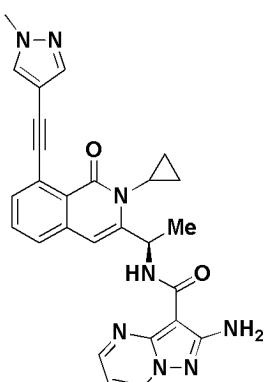
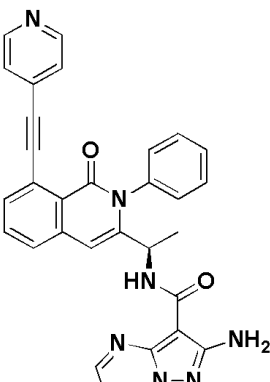
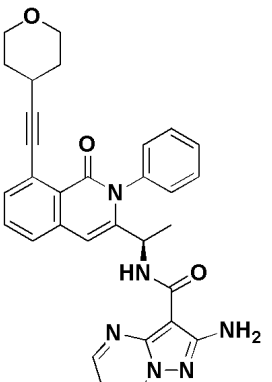
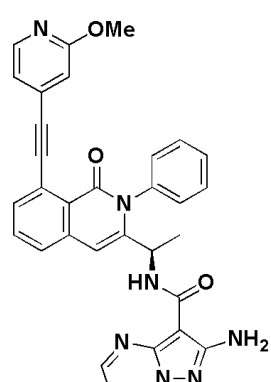
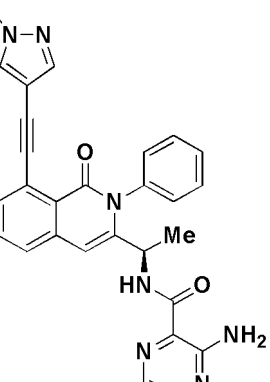
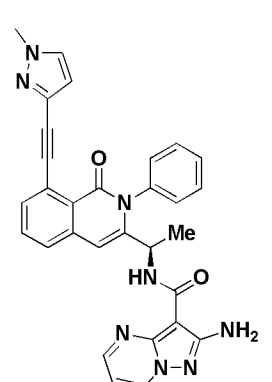
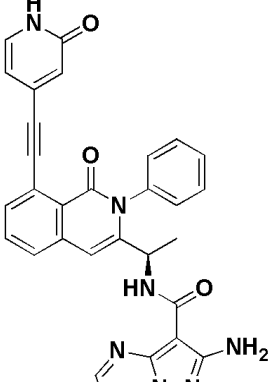
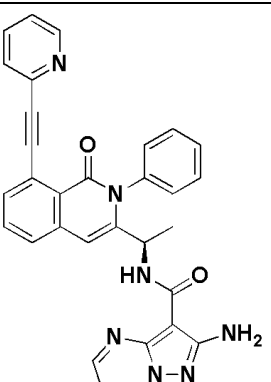
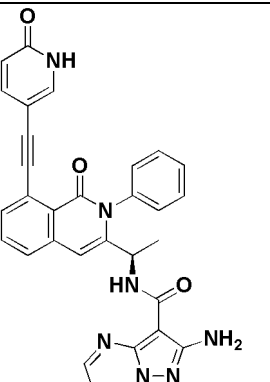
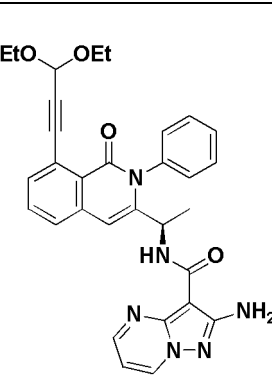
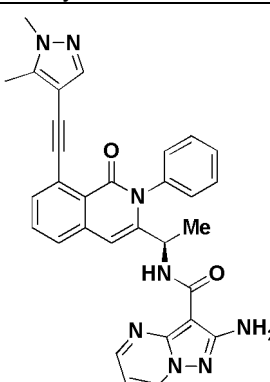
 <p>Сполука 13r,</p>	 <p>Сполука 14r,</p>	 <p>Сполука 15r,</p>	 <p>Сполука 16r,</p>
 <p>Сполука 17r,</p>	 <p>Сполука 18r,</p>	 <p>Сполука 19r,</p>	 <p>Сполука 20r,</p>
 <p>Сполука 21r,</p>	 <p>Сполука 22r,</p>	 <p>Сполука 23r,</p>	 <p>Сполука 24r,</p>

Таблица 11 (продовження)

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

Таблиця 11 (продовження)

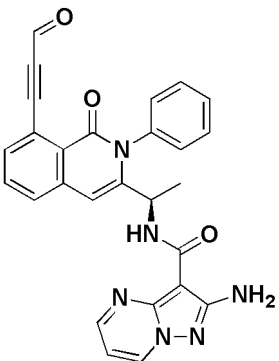
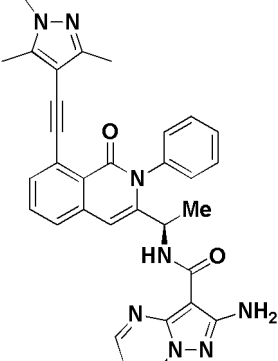
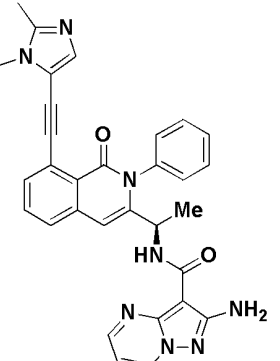
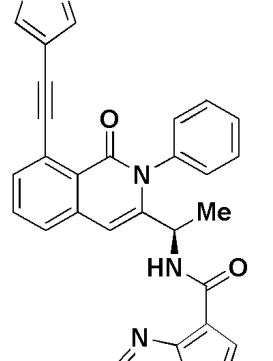
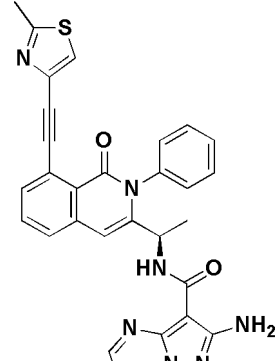
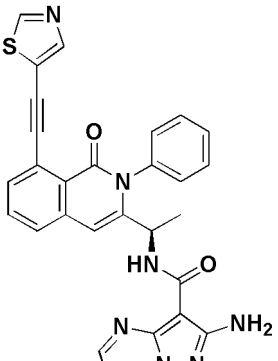
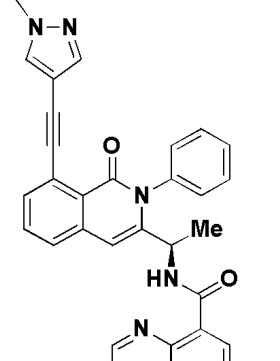
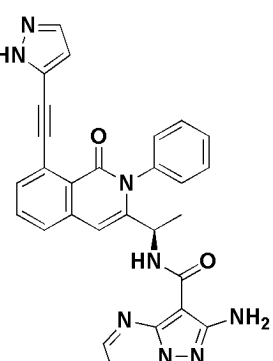
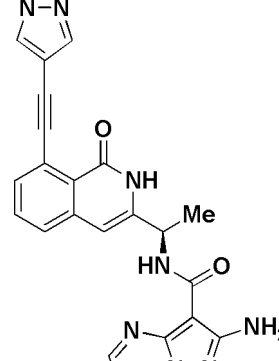
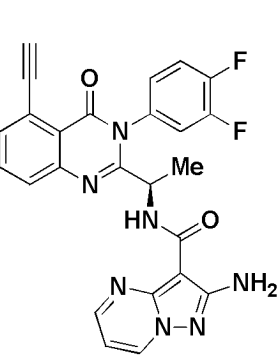
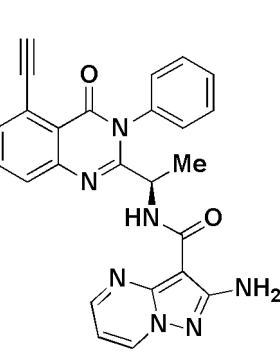
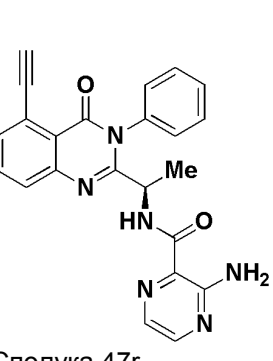
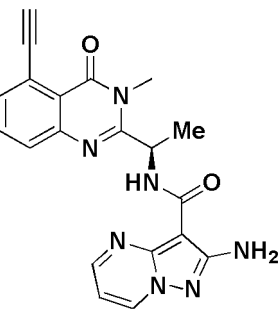
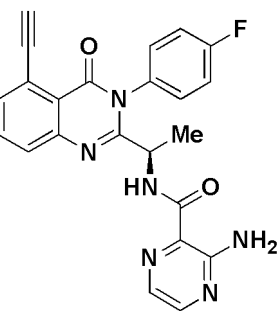
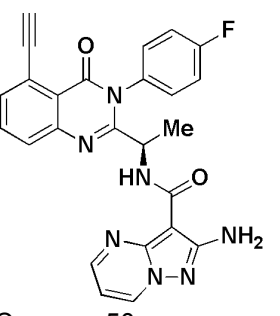
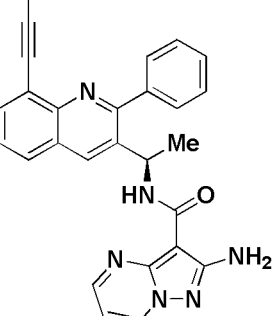
 <p>Сполука 36r,</p>	 <p>Сполука 37r,</p>	 <p>Сполука 38r,</p>	 <p>Сполука 39r,</p>
 <p>Сполука 40r,</p>	 <p>Сполука 41r,</p>	 <p>Сполука 42r,</p>	 <p>Сполука 43r,</p>
 <p>Сполука 44r,</p>	 <p>Сполука 45r,</p>	 <p>Сполука 46r,</p>	 <p>Сполука 47r,</p>
 <p>Сполука 48r,</p>	 <p>Сполука 49r,</p>	 <p>Сполука 50r,</p>	 <p>Сполука 51r,</p>

Таблица 11 (продовження)

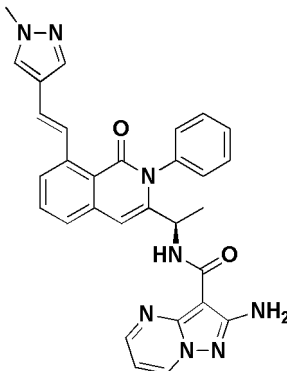
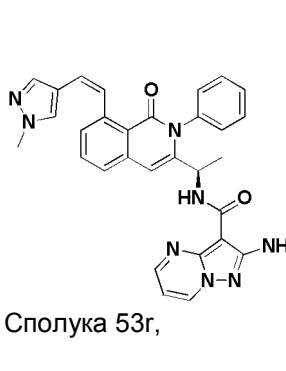
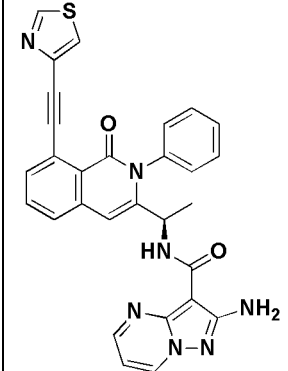
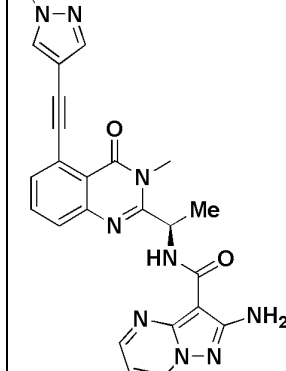
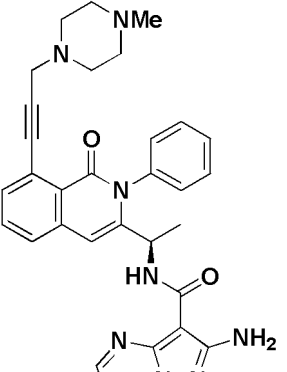
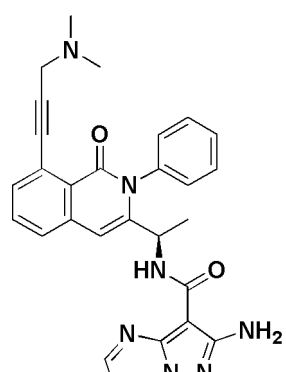
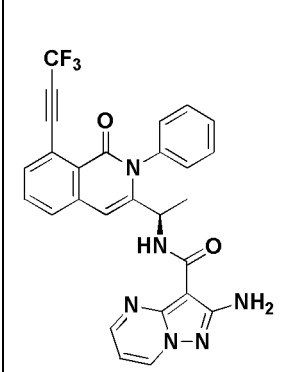
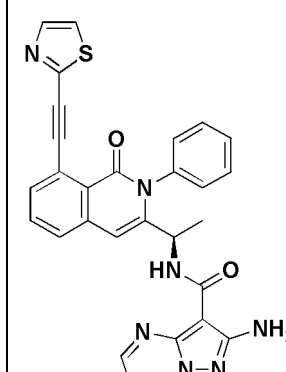
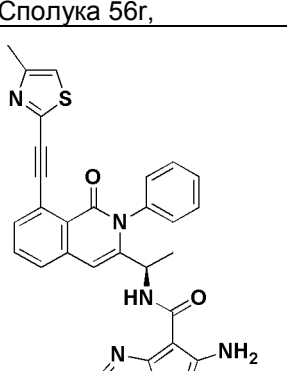
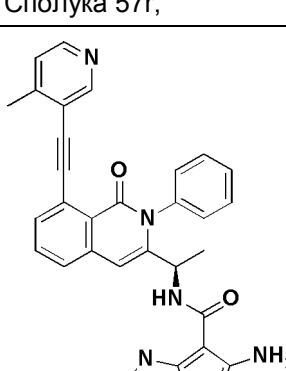
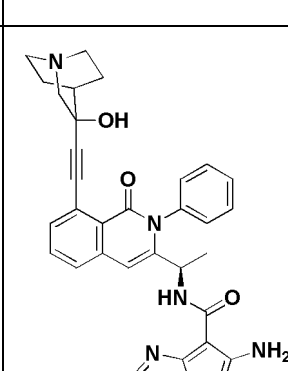
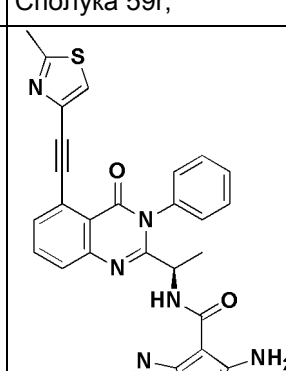
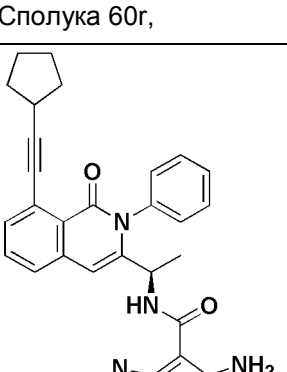
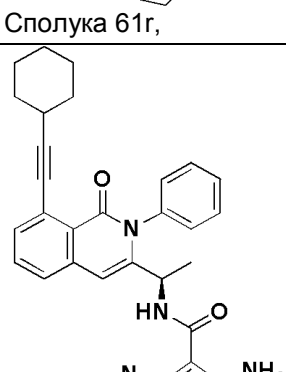
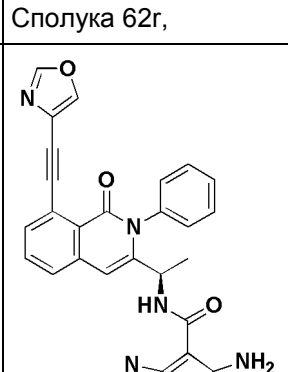
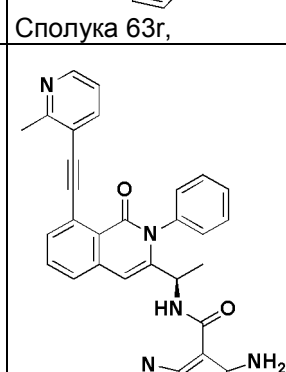
 <p>Сполука 52r,</p>	 <p>Сполука 53r,</p>	 <p>Сполука 54r,</p>	 <p>Сполука 55r,</p>
 <p>Сполука 56r,</p>	 <p>Сполука 57r,</p>	 <p>Сполука 58r,</p>	 <p>Сполука 59r,</p>
 <p>Сполука 60r,</p>	 <p>Сполука 61r,</p>	 <p>Сполука 62r,</p>	 <p>Сполука 63r,</p>
 <p>Сполука 64r,</p>	 <p>Сполука 65r,</p>	 <p>Сполука 66r,</p>	 <p>Сполука 67r,</p>

Таблица 11 (продовження)

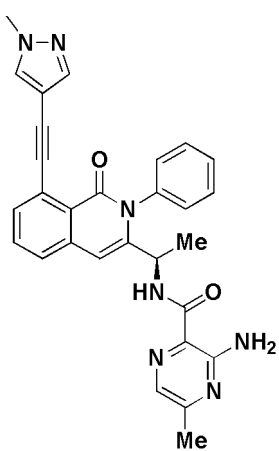
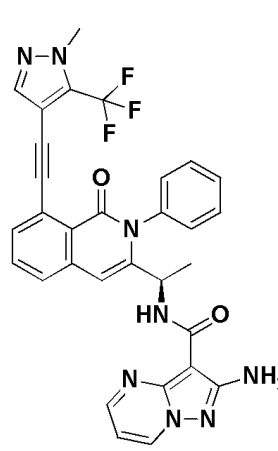
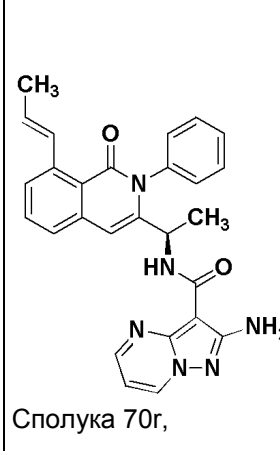
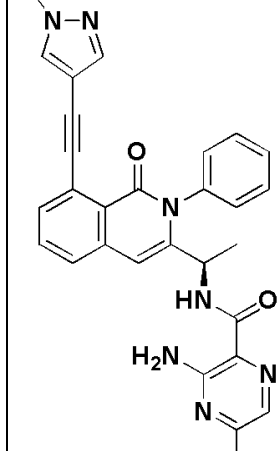
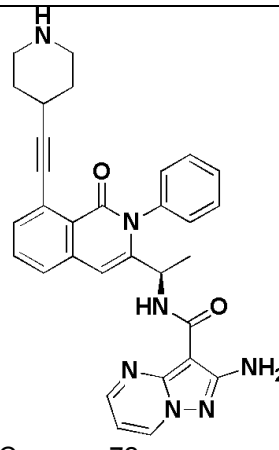
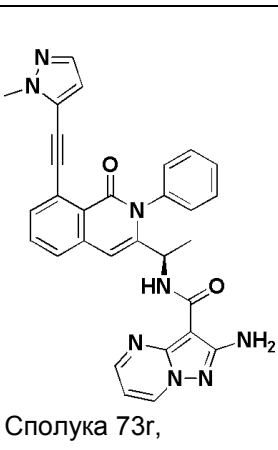
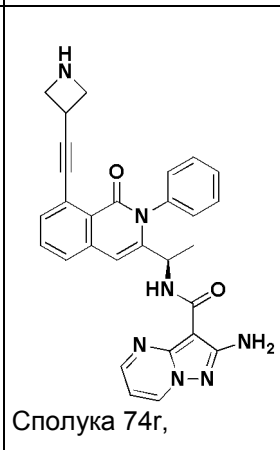
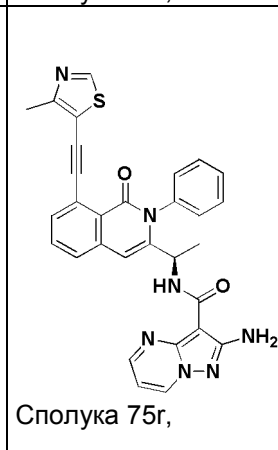
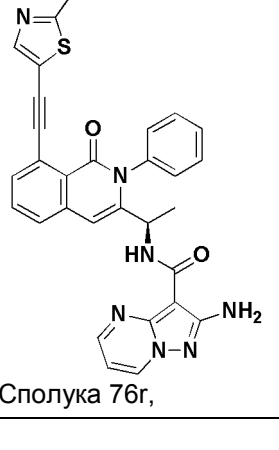
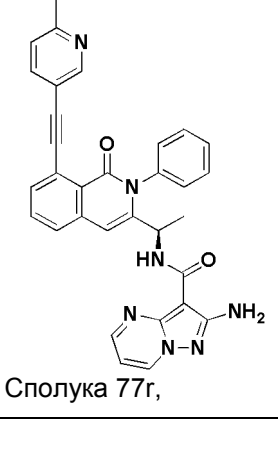
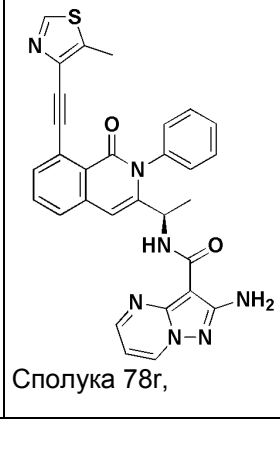
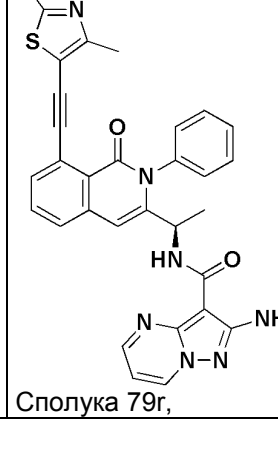
 <p>Сполука 68r,</p>	 <p>Сполука 69r,</p>	 <p>Сполука 70r,</p>	 <p>Сполука 71r,</p>
 <p>Сполука 72r,</p>	 <p>Сполука 73r,</p>	 <p>Сполука 74r,</p>	 <p>Сполука 75r,</p>
 <p>Сполука 76r,</p>	 <p>Сполука 77r,</p>	 <p>Сполука 78r,</p>	 <p>Сполука 79r,</p>

Таблица 11 (продовження)

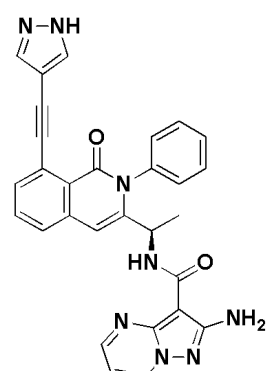
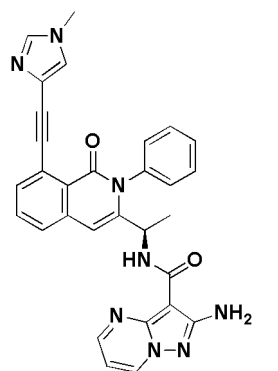
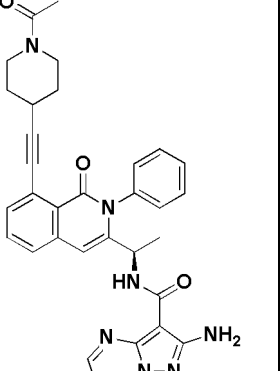
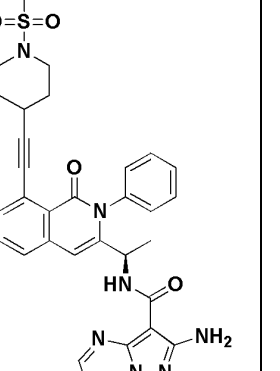
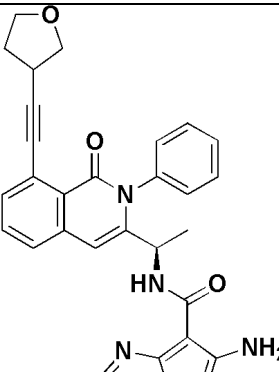
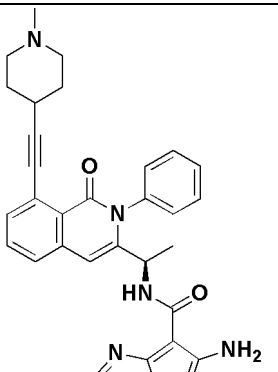
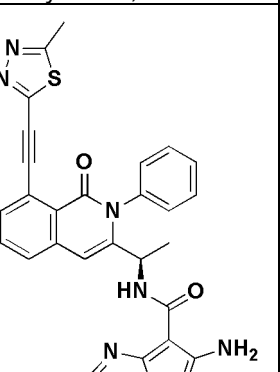
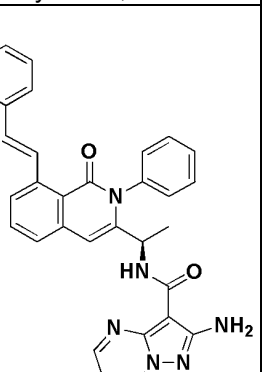
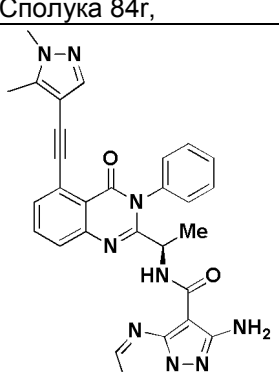
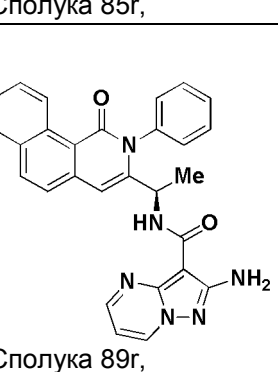
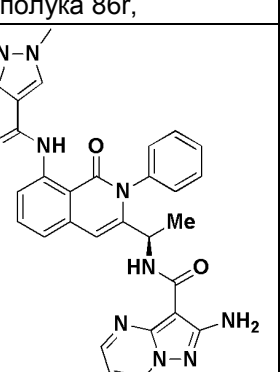
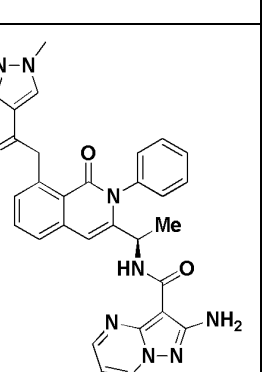
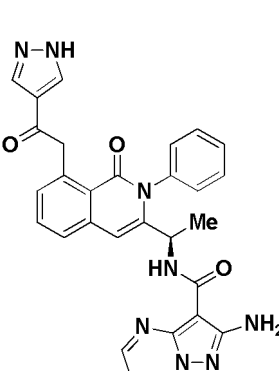
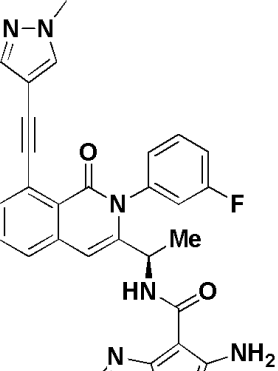
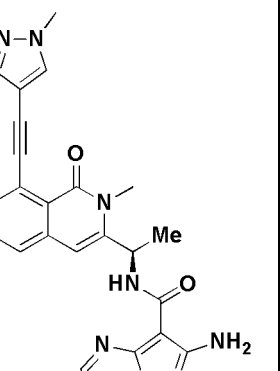
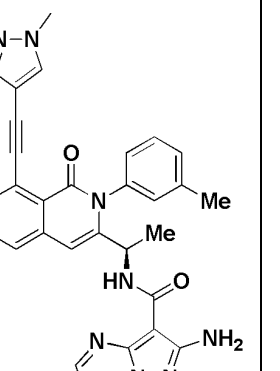
 <p>Сполука 80r,</p>	 <p>Сполука 81r,</p>	 <p>Сполука 82r,</p>	 <p>Сполука 83r,</p>
 <p>Сполука 84r,</p>	 <p>Сполука 85r,</p>	 <p>Сполука 86r,</p>	 <p>Сполука 87r,</p>
 <p>Сполука 88r,</p>	 <p>Сполука 89r,</p>	 <p>Сполука 90r</p>	 <p>Сполука 91r,</p>
 <p>Сполука 92r,</p>	 <p>Сполука 93r,</p>	 <p>Сполука 94r,</p>	 <p>Сполука 95r,</p>

Таблица 11 (продовження)

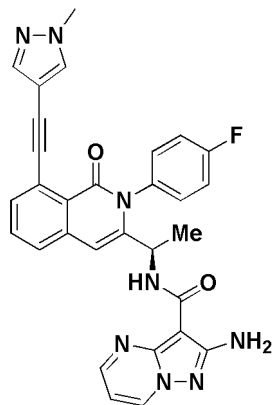
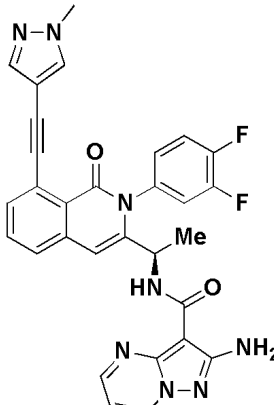
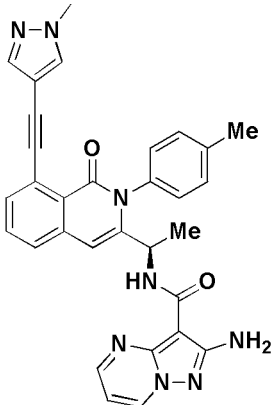
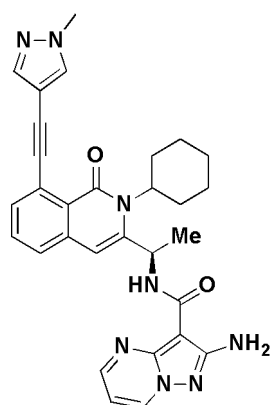
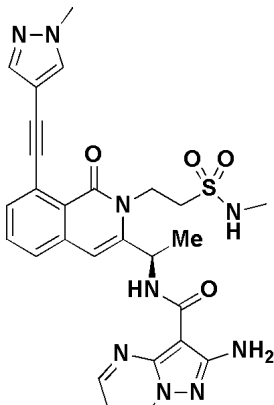
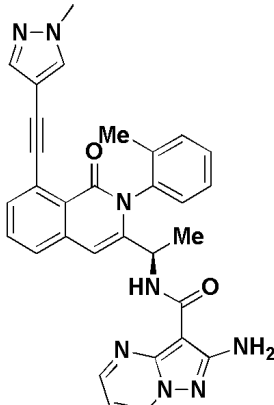
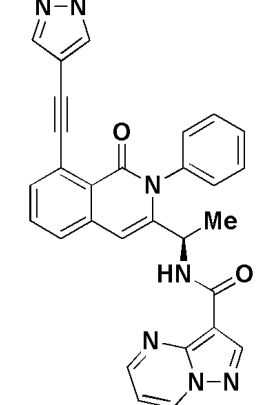
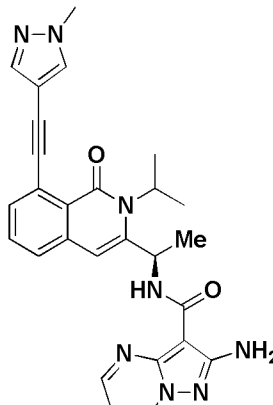
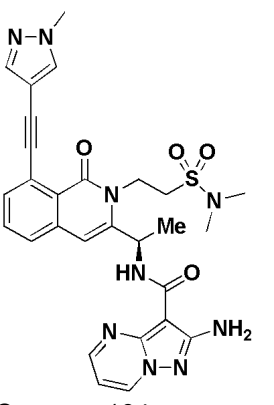
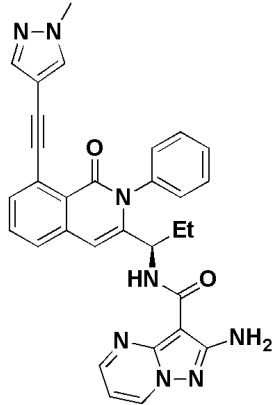
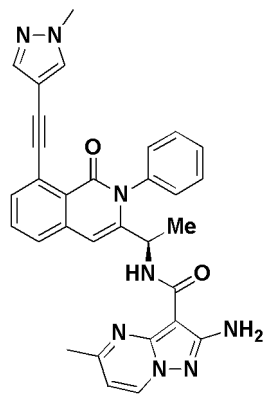
 <p>Сполука 96r,</p>	 <p>Сполука 97r,</p>	 <p>Сполука 98r,</p>	 <p>Сполука 99r,</p>
 <p>Сполука 100r,</p>	 <p>Сполука 101r,</p>	 <p>Сполука 102r,</p>	 <p>Сполука 103r,</p>
 <p>Сполука 104r,</p>	 <p>Сполука 105r,</p>	 <p>Сполука 106r,</p>	

Таблица 11 (продовження)

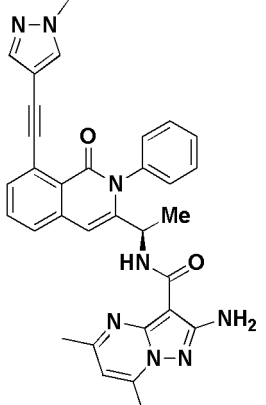
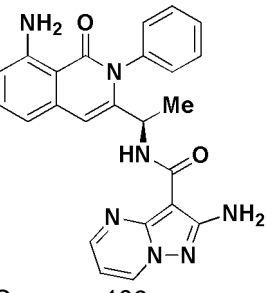
 <p>Сполука 108r,</p>	 <p>Сполука 109r,</p>		
--	--	--	--

Таблица 12

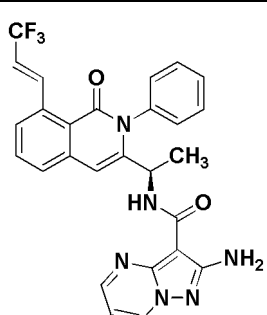
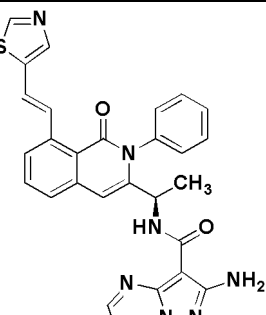
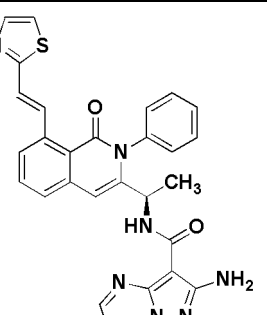
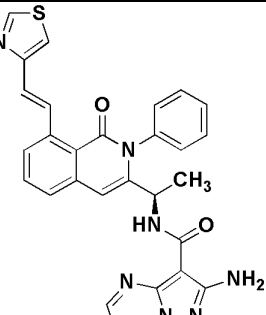
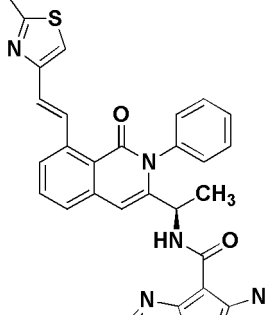
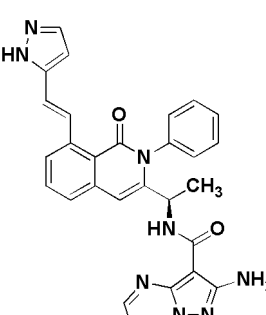
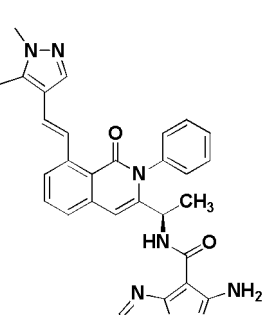
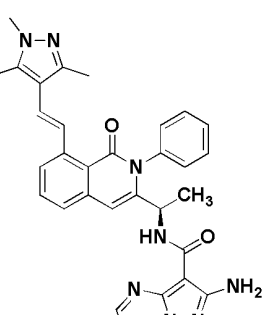
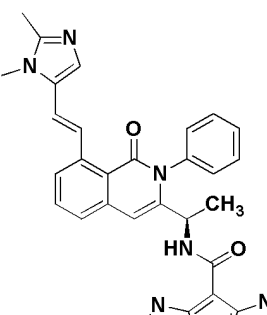
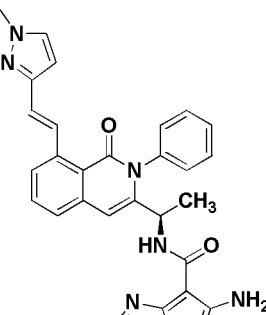
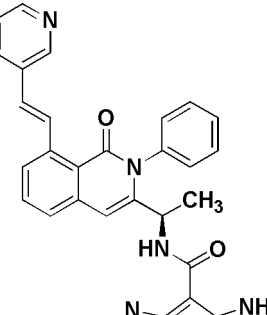
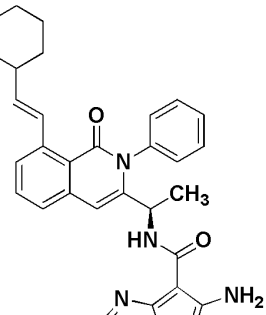
 <p>Сполука 1001r,</p>	 <p>Сполука 1002r,</p>	 <p>Сполука 1003r,</p>	 <p>Сполука 1004r,</p>
 <p>Сполука 1005r,</p>	 <p>Сполука 1006r,</p>	 <p>Сполука 1007r,</p>	 <p>Сполука 1008r,</p>
 <p>Сполука 1009r,</p>	 <p>Сполука 1010r,</p>	 <p>Сполука 1011r,</p>	 <p>Сполука 1012r,</p>

Таблица 12 (продовження)

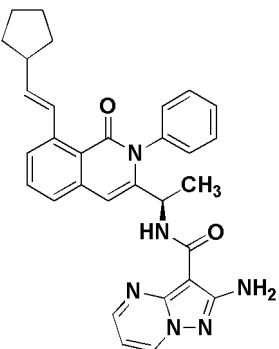
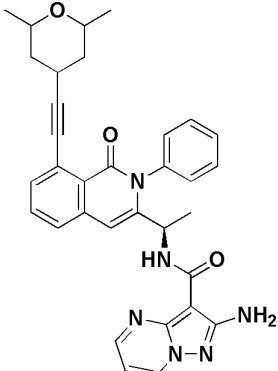
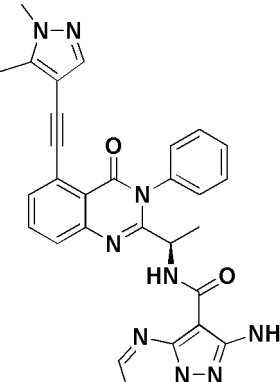
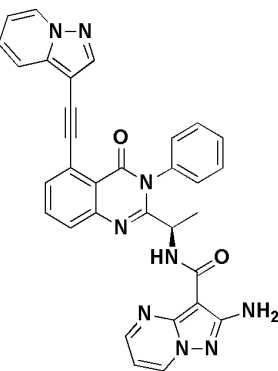
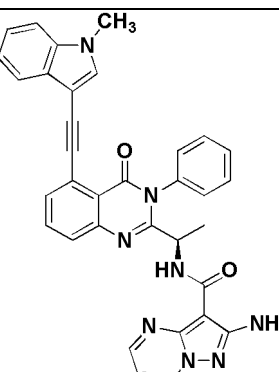
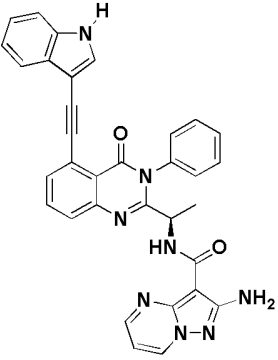
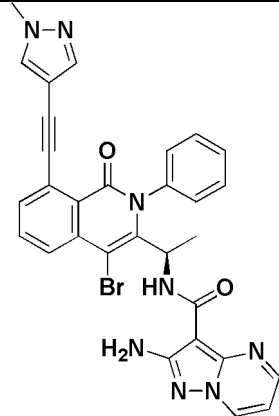
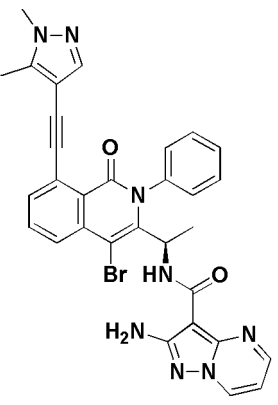
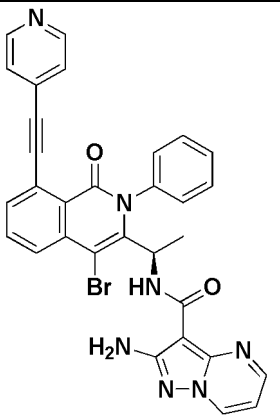
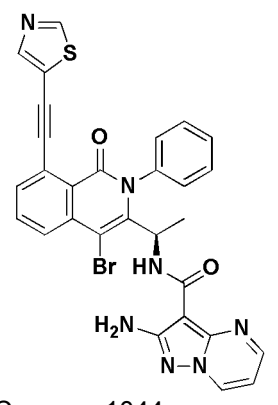
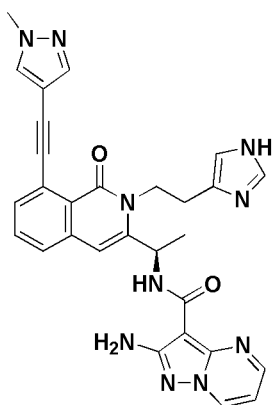
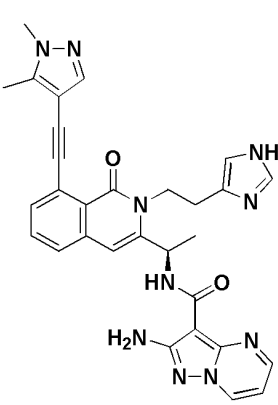
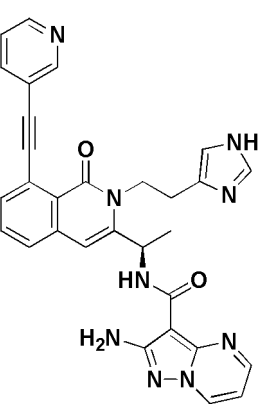
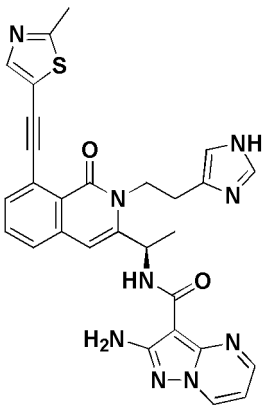
 <p>Сполука 1013r,</p>	 <p>Сполука 1014r,</p>	 <p>Сполука 1015r,</p>	 <p>Сполука 1016r,</p>
 <p>Сполука 1017r,</p>	 <p>Сполука 1018r</p>		
 <p>Сполука 1041r,</p>	 <p>Сполука 1042r,</p>	 <p>Сполука 1043r,</p>	 <p>Сполука 1044r,</p>
 <p>Сполука 1045r,</p>	 <p>Сполука 1046r,</p>	 <p>Сполука 1047r,</p>	 <p>Сполука 1048r,</p>

Таблица 12 (продовження)

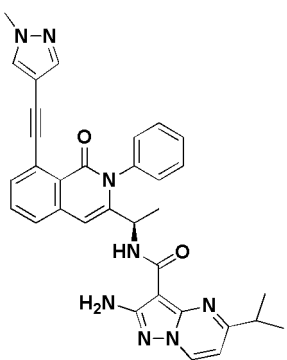
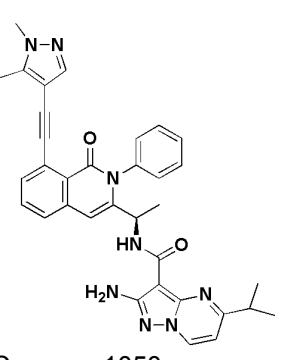
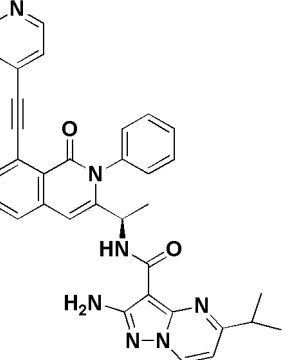
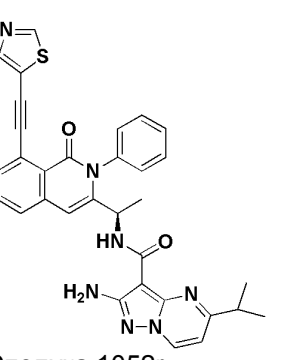
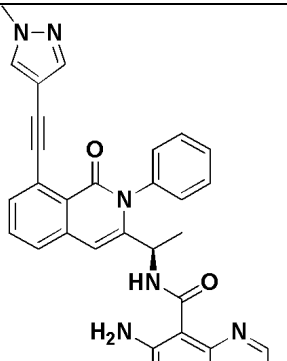
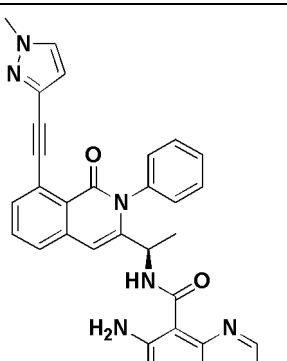
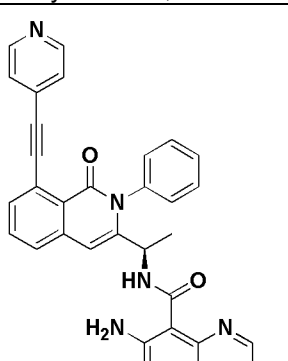
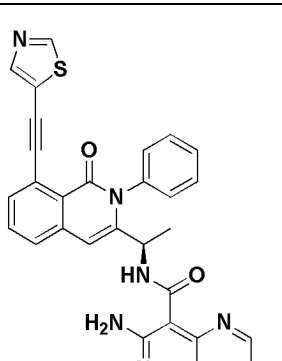
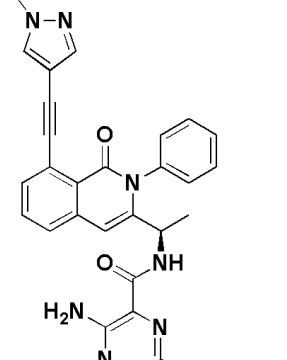
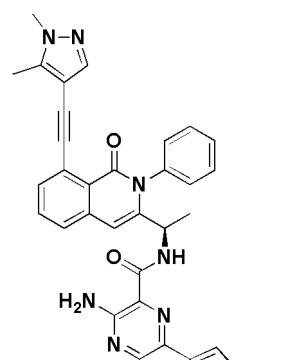
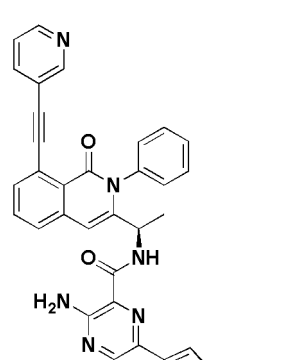
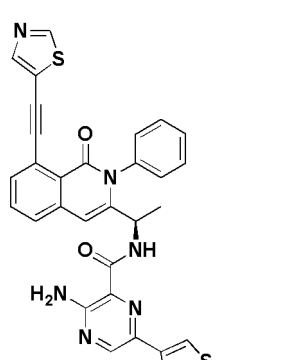
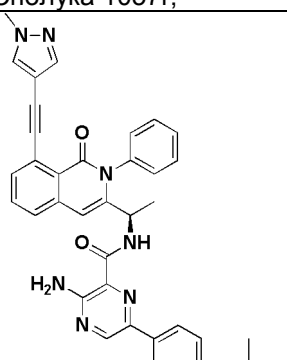
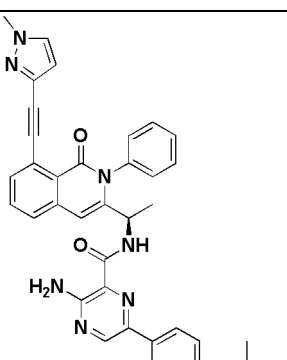
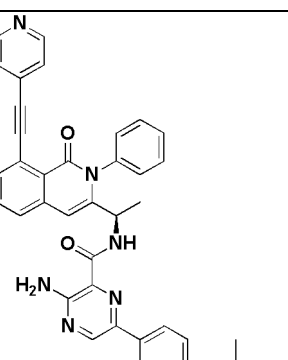
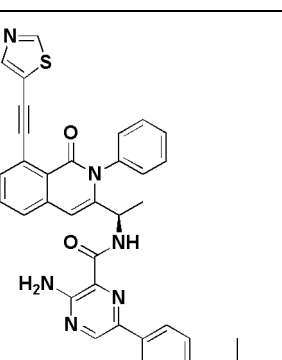
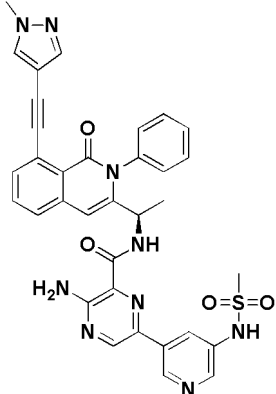
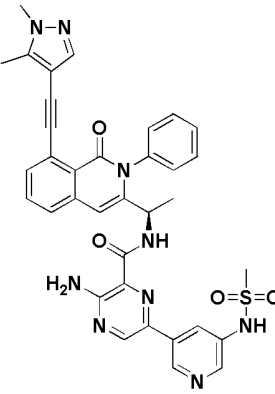
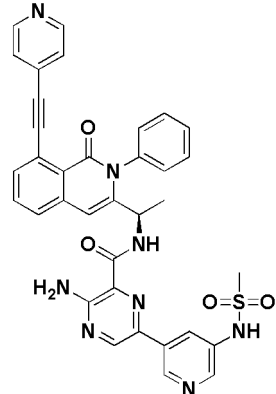
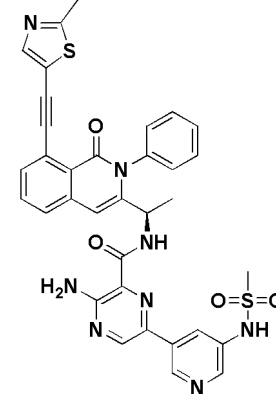
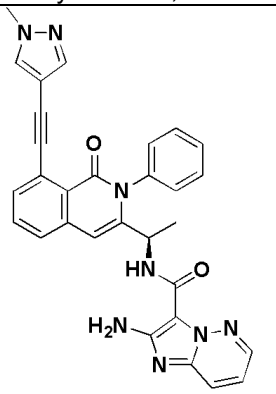
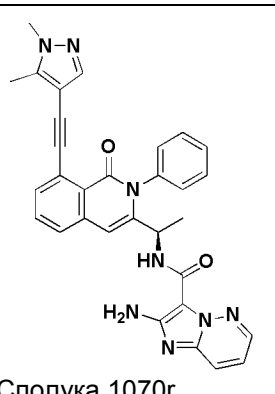
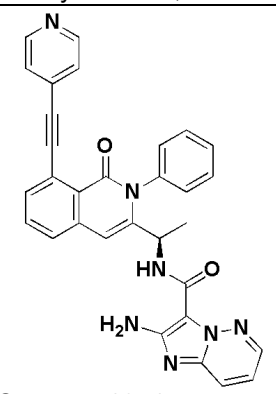
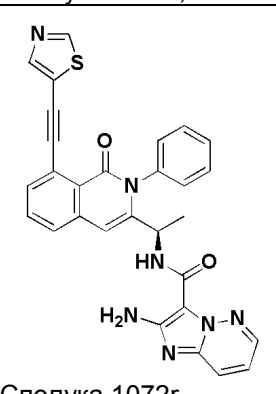
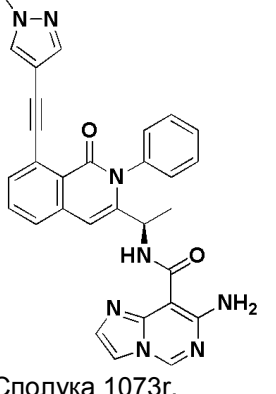
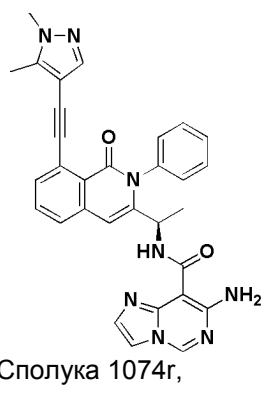
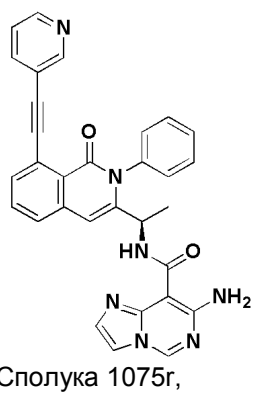
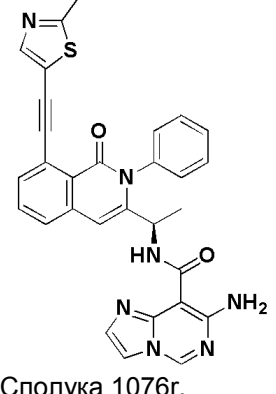
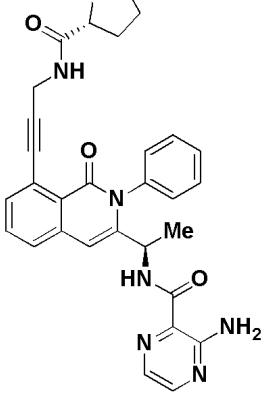
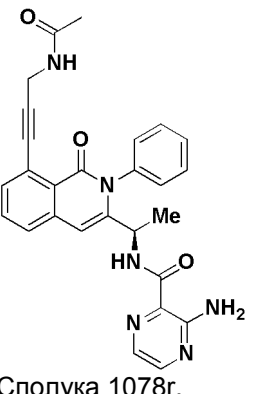
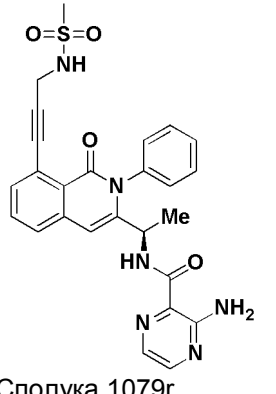
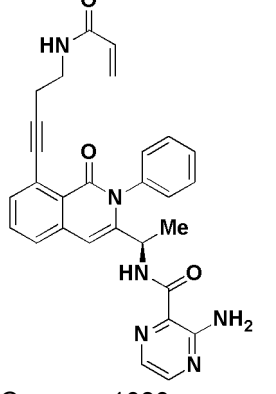
 <p>Сполука 1049r,</p>	 <p>Сполука 1050r,</p>	 <p>Сполука 1051r,</p>	 <p>Сполука 1052r,</p>
 <p>Сполука 1053r,</p>	 <p>Сполука 1054r,</p>	 <p>Сполука 1055r,</p>	 <p>Сполука 1056r,</p>
 <p>Сполука 1057r,</p>	 <p>Сполука 1058r,</p>	 <p>Сполука 1059r,</p>	 <p>Сполука 1060r,</p>
 <p>Сполука 1061r,</p>	 <p>Сполука 1062r,</p>	 <p>Сполука 1063r,</p>	 <p>Сполука 1064r,</p>

Таблица 12 (продовження)

 <p>Сполука 1065r,</p>	 <p>Сполука 1066r,</p>	 <p>Сполука 1067r,</p>	 <p>Сполука 1068r,</p>
 <p>Сполука 1069r,</p>	 <p>Сполука 1070r,</p>	 <p>Сполука 1071r,</p>	 <p>Сполука 1072r,</p>
 <p>Сполука 1073r,</p>	 <p>Сполука 1074r,</p>	 <p>Сполука 1075r,</p>	 <p>Сполука 1076r,</p>
 <p>Сполука 1077r,</p>	 <p>Сполука 1078r,</p>	 <p>Сполука 1079r,</p>	 <p>Сполука 1080r,</p>

Таблиця 12 (продовження)

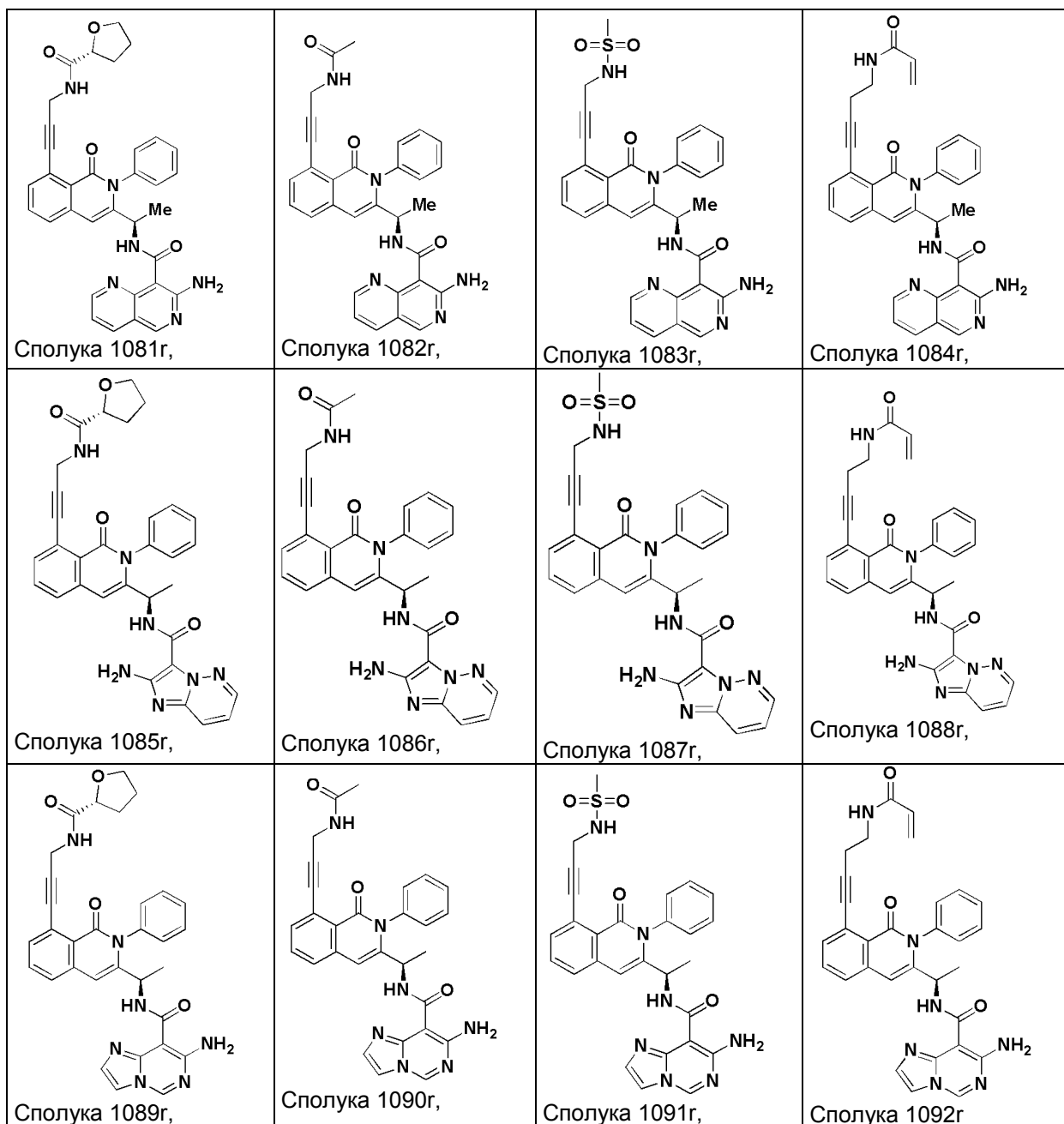


Таблица 13

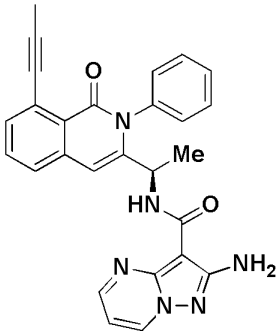
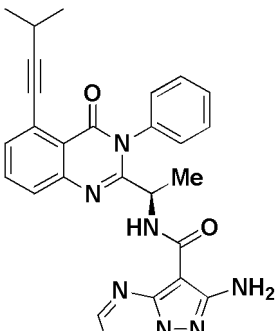
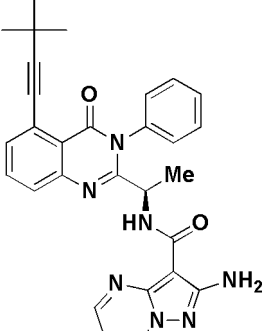
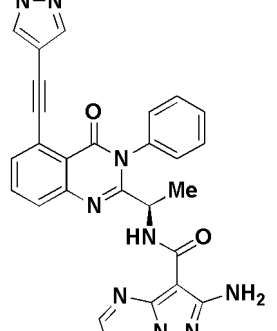
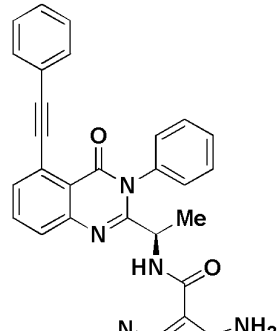
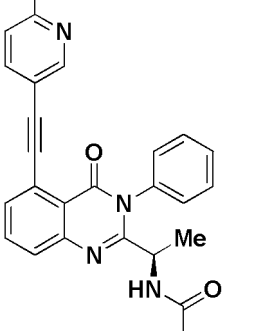
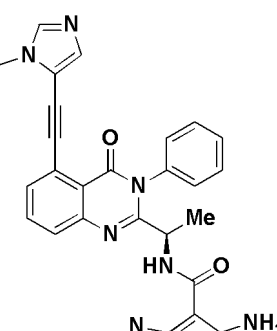
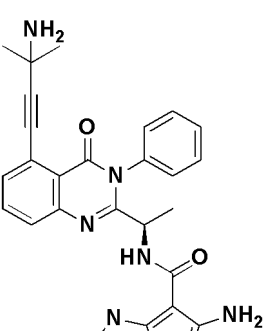
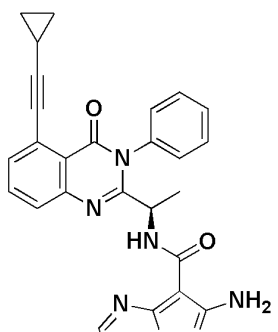
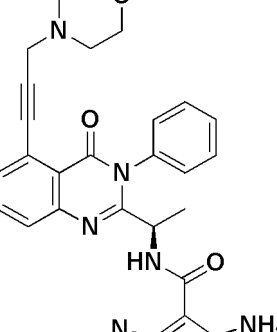
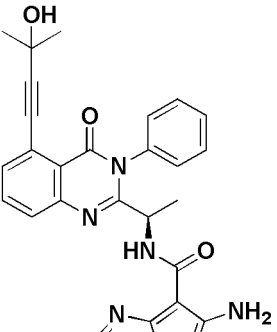
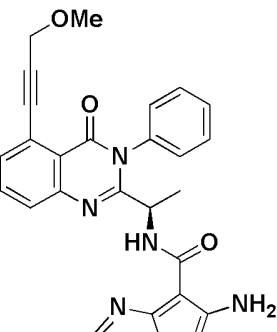
 <p>Сполука 2001r,</p>	 <p>Сполука 2002r,</p>	 <p>Сполука 2003r,</p>	 <p>Сполука 2004r,</p>
 <p>Сполука 2005r,</p>	 <p>Сполука 2006r,</p>	 <p>Сполука 2007r,</p>	 <p>Сполука 2008r,</p>
 <p>Сполука 2009r,</p>	 <p>Сполука 2010r,</p>	 <p>Сполука 2011r,</p>	 <p>Сполука 2012r,</p>

Таблица 13 (продовження)

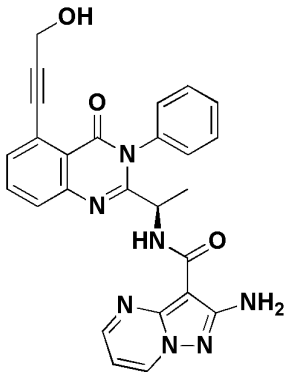
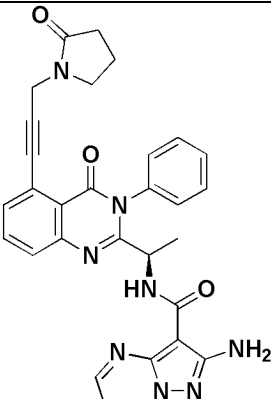
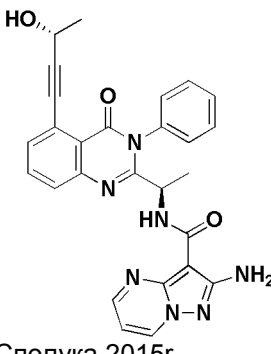
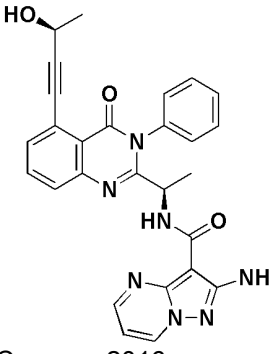
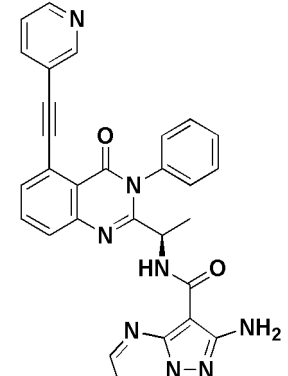
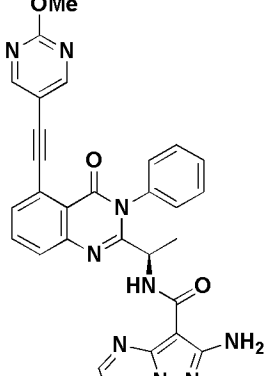
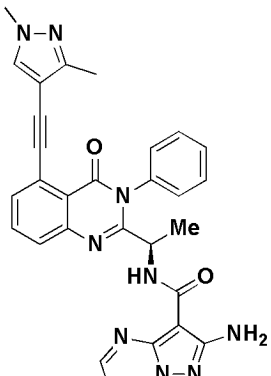
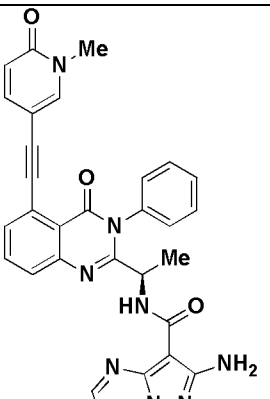
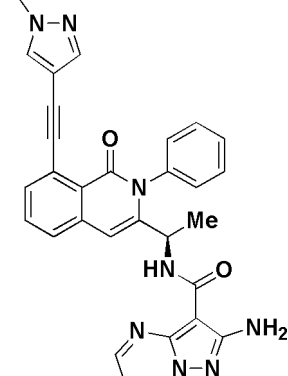
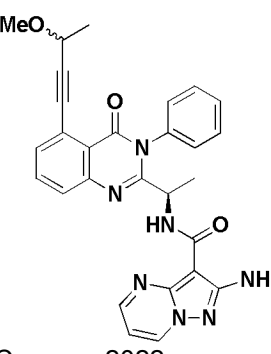
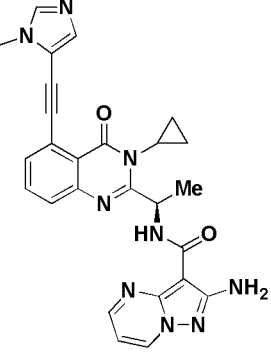
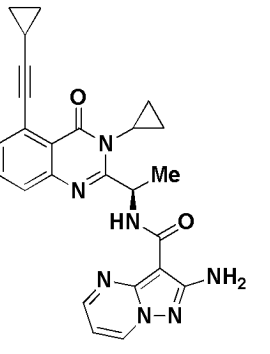
 <p>Сполука 2013r,</p>	 <p>Сполука 2014r,</p>	 <p>Сполука 2015r,</p>	 <p>Сполука 2016r,</p>
 <p>Сполука 2017r,</p>	 <p>Сполука 2018r,</p>	 <p>Сполука 2019r,</p>	 <p>Сполука 2020r,</p>
 <p>Сполука 2021r,</p>	 <p>Сполука 2022r,</p>	 <p>Сполука 2023r,</p>	 <p>Сполука 2024r,</p>

Таблица 13 (продовження)

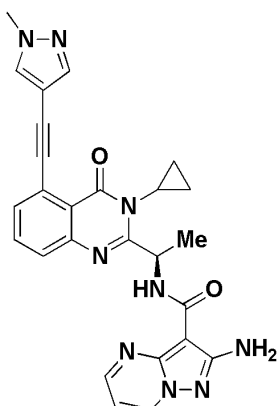
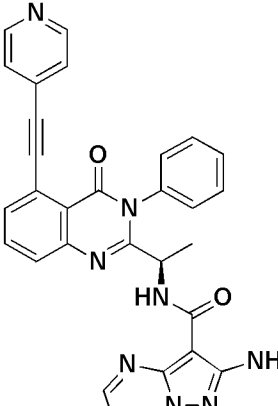
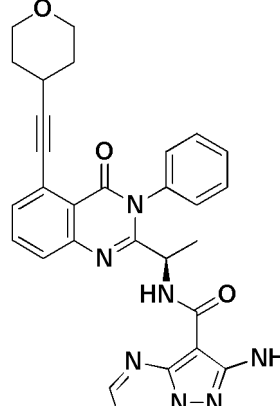
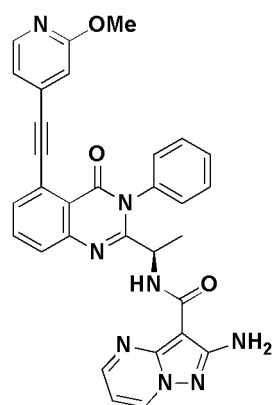
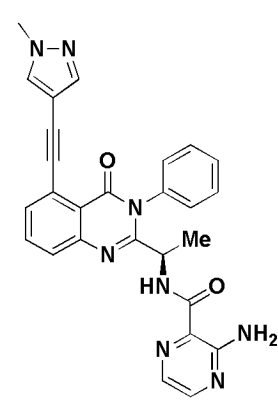
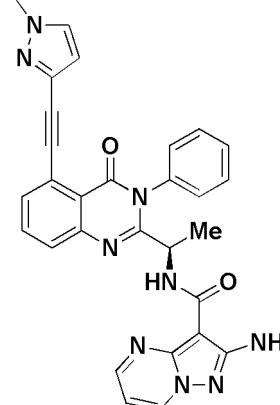
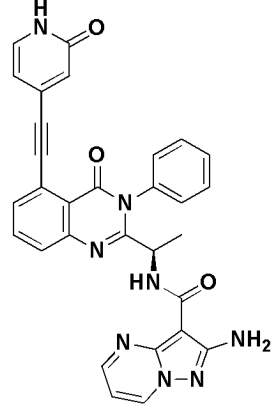
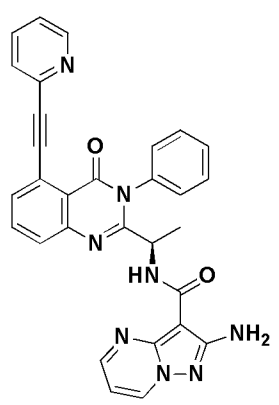
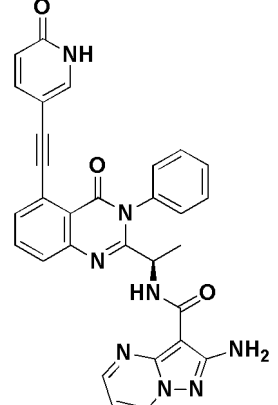
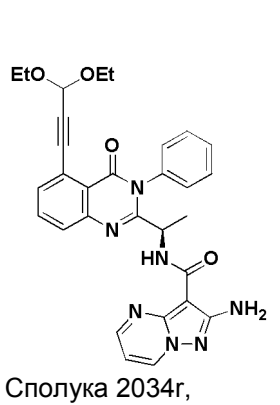
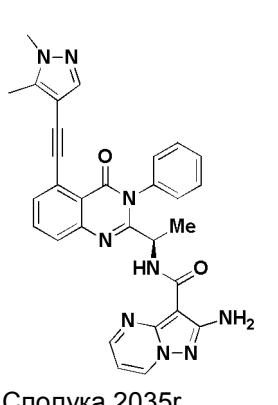
 <p>Сполука 2025r,</p>	 <p>Сполука 2026r,</p>	 <p>Сполука 2027r,</p>	
 <p>Сполука 2028r,</p>	 <p>Сполука 2029r,</p>	 <p>Сполука 2030r,</p>	 <p>Сполука 2031r,</p>
 <p>Сполука 2032r,</p>	 <p>Сполука 2033r,</p>	 <p>Сполука 2034r,</p>	 <p>Сполука 2035r,</p>

Таблица 13 (продовження)

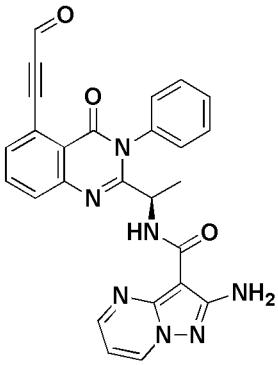
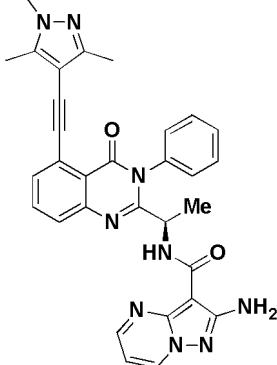
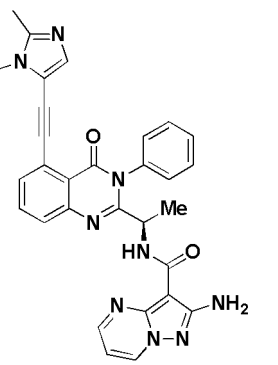
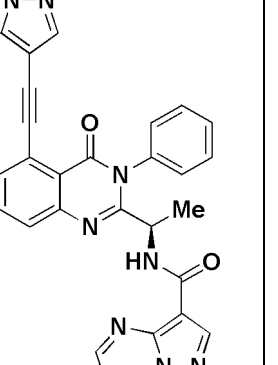
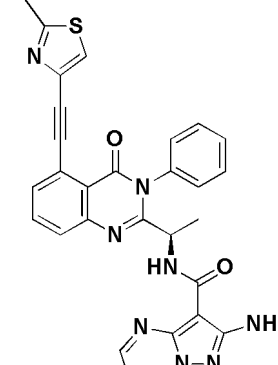
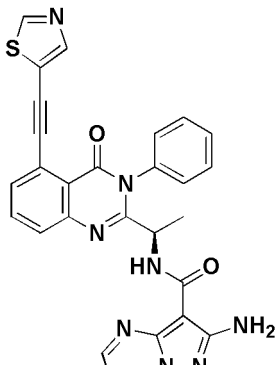
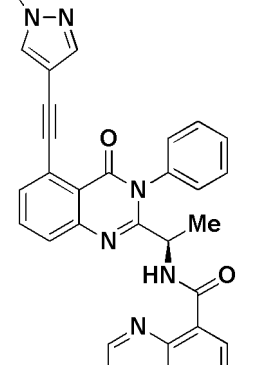
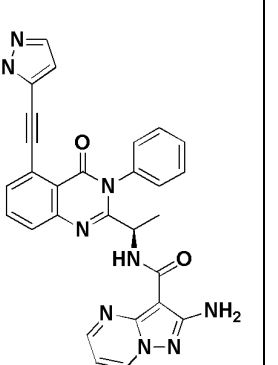
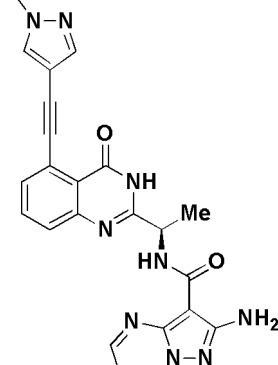
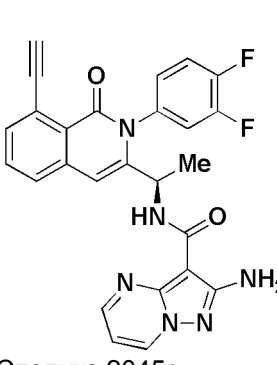
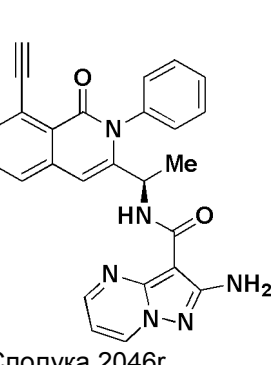
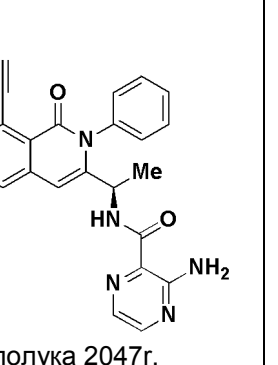
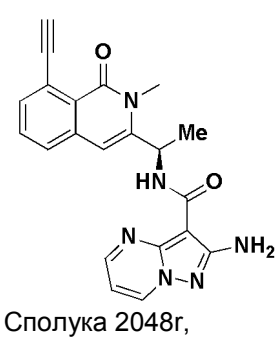
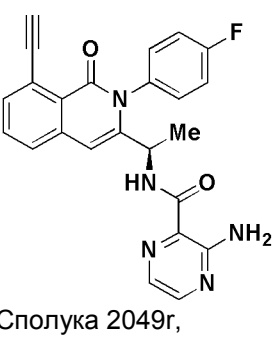
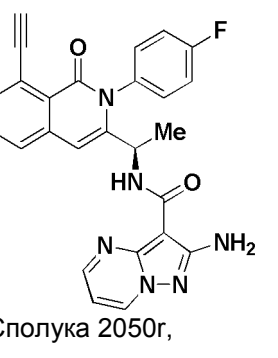
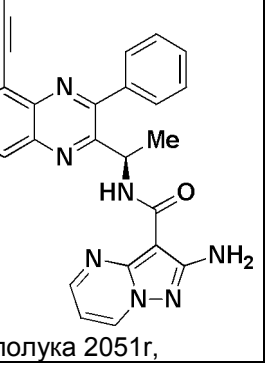
 <p>Сполука 2036r,</p>	 <p>Сполука 2037r,</p>	 <p>Сполука 2038r,</p>	 <p>Сполука 2039r,</p>
 <p>Сполука 2040r,</p>	 <p>Сполука 2041r,</p>	 <p>Сполука 2042r,</p>	 <p>Сполука 2043r,</p>
 <p>Сполука 2044r,</p>	 <p>Сполука 2045r,</p>	 <p>Сполука 2046r,</p>	 <p>Сполука 2047r,</p>
 <p>Сполука 2048r,</p>	 <p>Сполука 2049r,</p>	 <p>Сполука 2050r,</p>	 <p>Сполука 2051r,</p>

Таблица 13 (продовження)

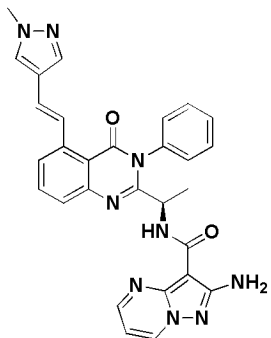
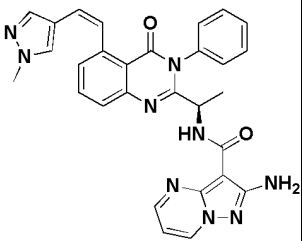
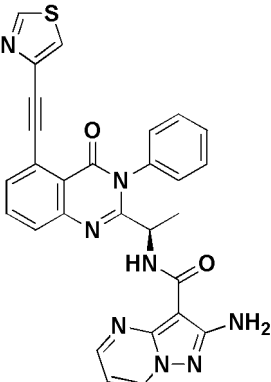
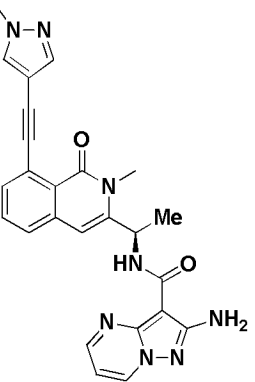
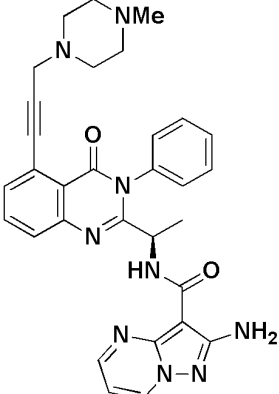
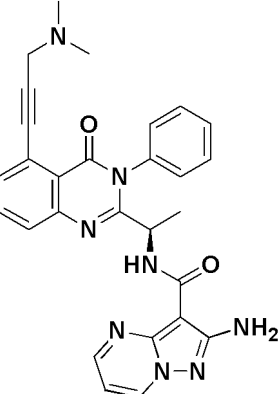
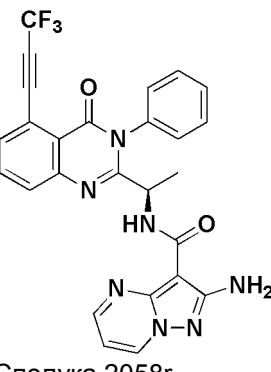
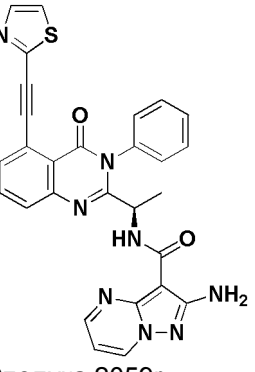
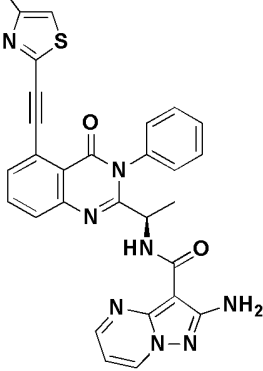
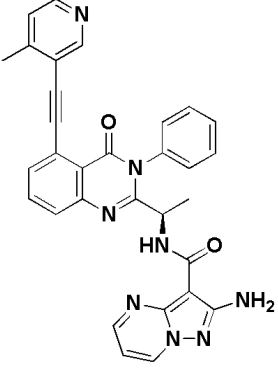
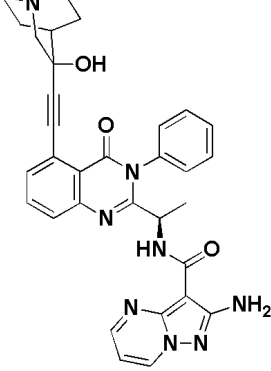
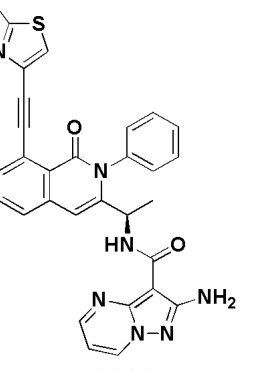
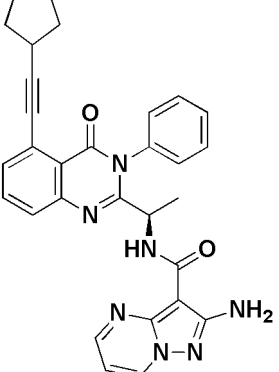
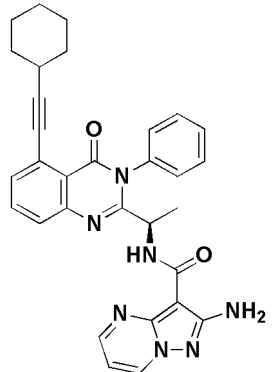
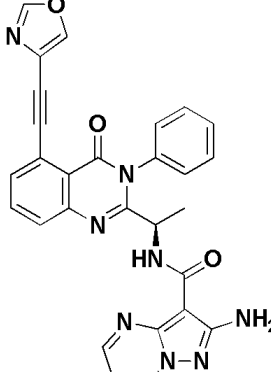
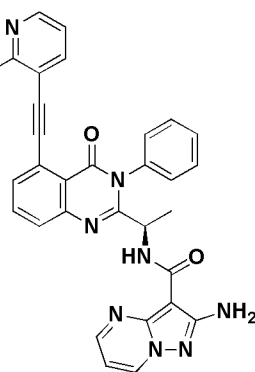
 <p>Сполука 2052r,</p>	 <p>Сполука 2053r,</p>	 <p>Сполука 2054r,</p>	 <p>Сполука 2055r,</p>
 <p>Сполука 2056r,</p>	 <p>Сполука 2057r,</p>	 <p>Сполука 2058r,</p>	 <p>Сполука 2059r,</p>
 <p>Сполука 2060r,</p>	 <p>Сполука 2061r,</p>	 <p>Сполука 2062r,</p>	 <p>Сполука 2063r,</p>
 <p>Сполука 2064r,</p>	 <p>Сполука 2065r,</p>	 <p>Сполука 2066r,</p>	 <p>Сполука 2067r,</p>

Таблица 13 (продовження)

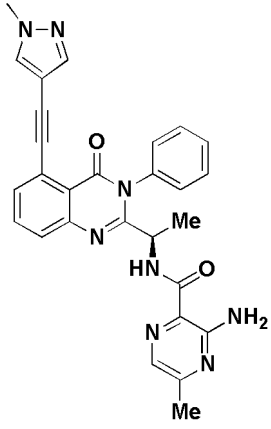
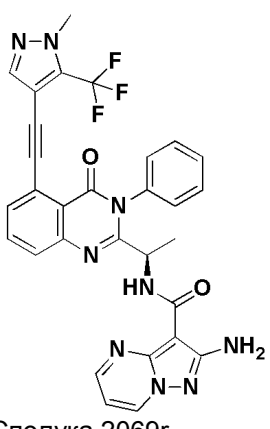
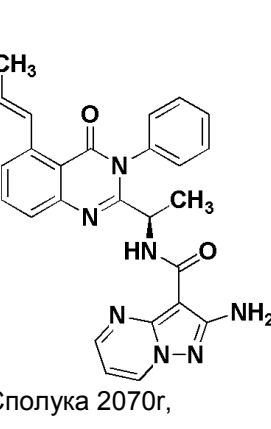
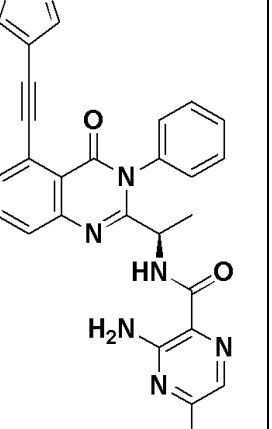
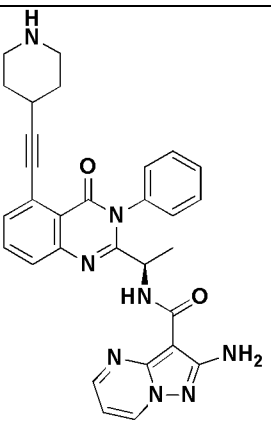
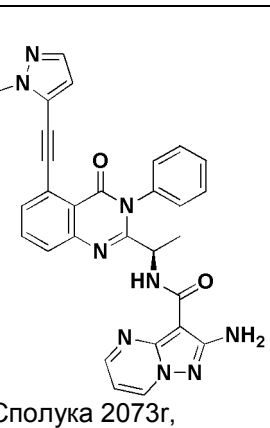
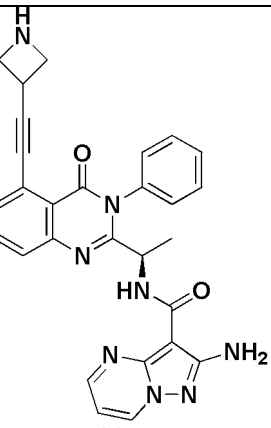
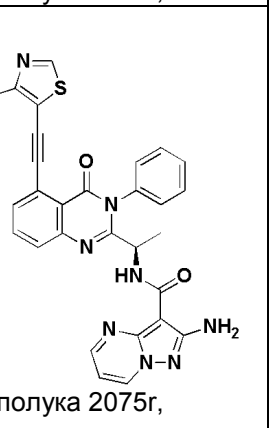
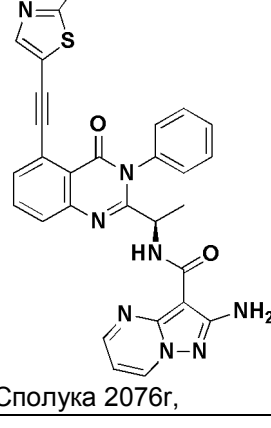
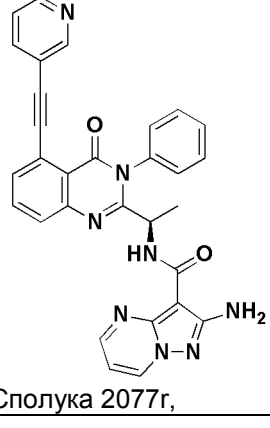
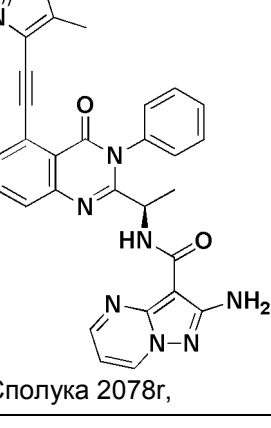
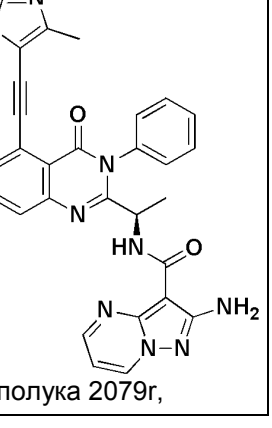
 <p>Сполука 2068r,</p>	 <p>Сполука 2069r,</p>	 <p>Сполука 2070r,</p>	 <p>Сполука 2071r,</p>
 <p>Сполука 2072r,</p>	 <p>Сполука 2073r,</p>	 <p>Сполука 2074r,</p>	 <p>Сполука 2075r,</p>
 <p>Сполука 2076r,</p>	 <p>Сполука 2077r,</p>	 <p>Сполука 2078r,</p>	 <p>Сполука 2079r,</p>

Таблица 13 (продовження)

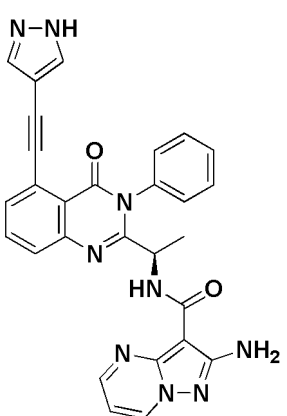
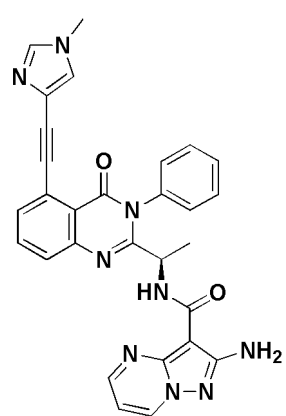
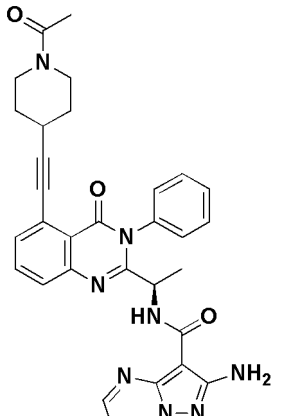
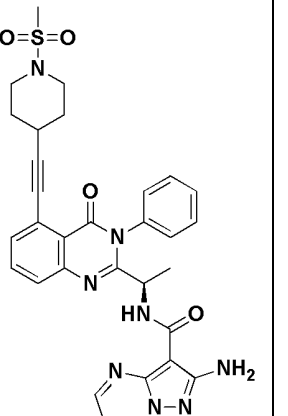
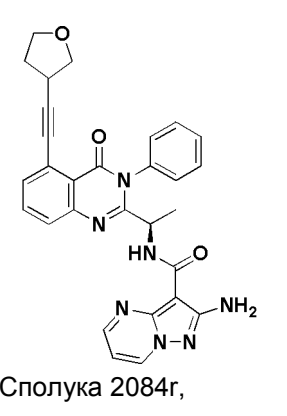
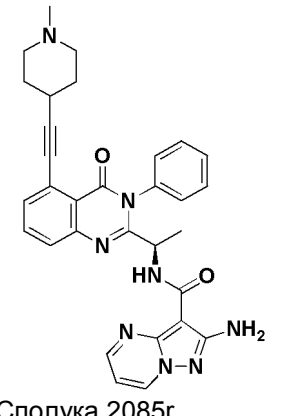
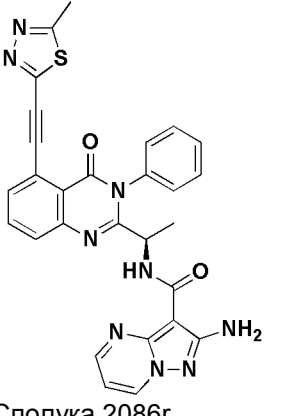
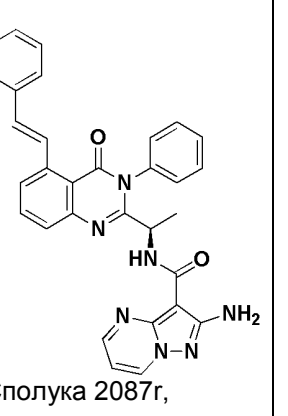
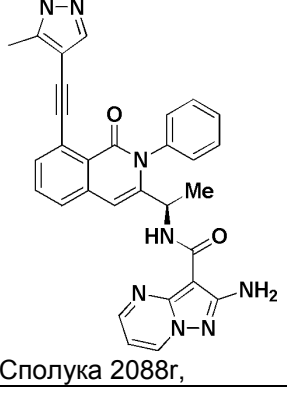
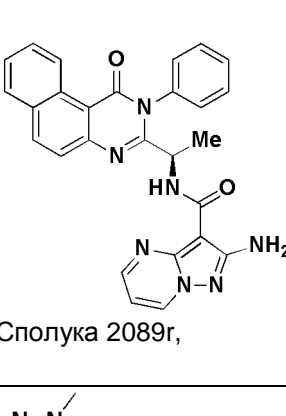
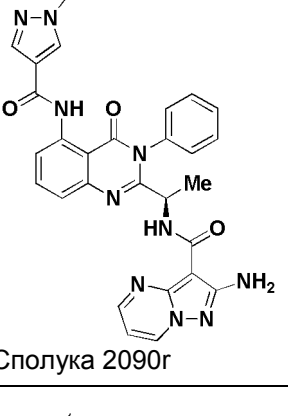
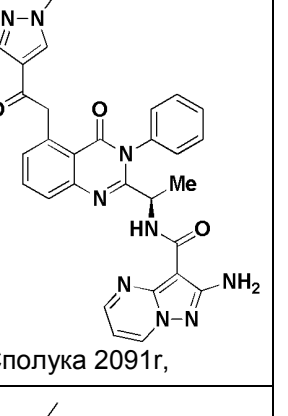
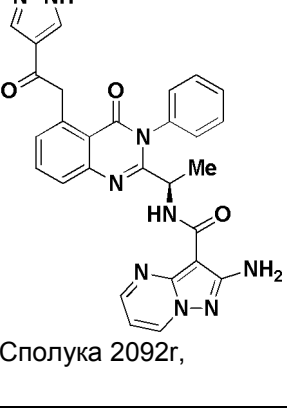
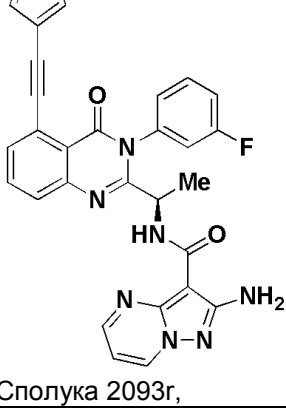
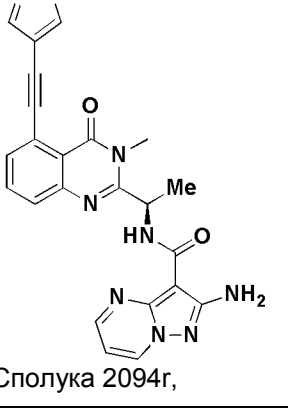
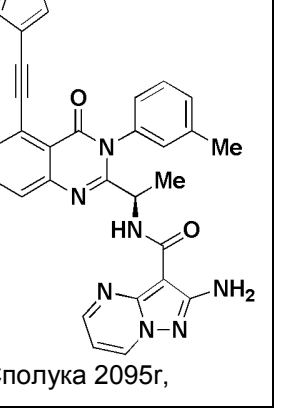
 <p>Сполука 2080r,</p>	 <p>Сполука 2081r,</p>	 <p>Сполука 2082r,</p>	 <p>Сполука 2083r,</p>
 <p>Сполука 2084r,</p>	 <p>Сполука 2085r,</p>	 <p>Сполука 2086r,</p>	 <p>Сполука 2087r,</p>
 <p>Сполука 2088r,</p>	 <p>Сполука 2089r,</p>	 <p>Сполука 2090r</p>	 <p>Сполука 2091r,</p>
 <p>Сполука 2092r,</p>	 <p>Сполука 2093r,</p>	 <p>Сполука 2094r,</p>	 <p>Сполука 2095r,</p>

Таблица 13 (продовження)

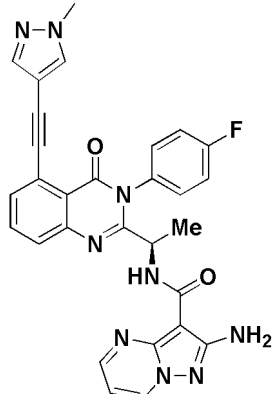
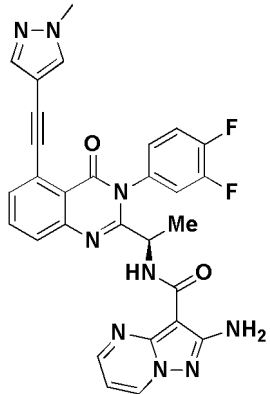
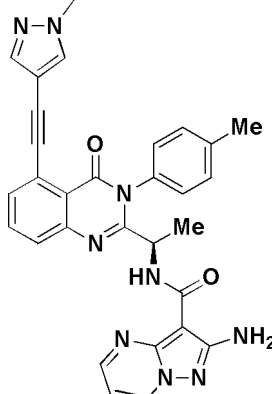
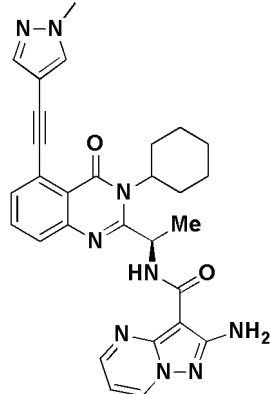
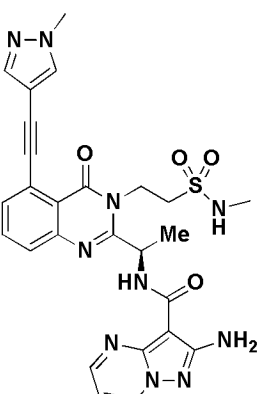
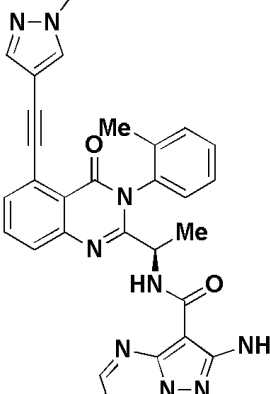
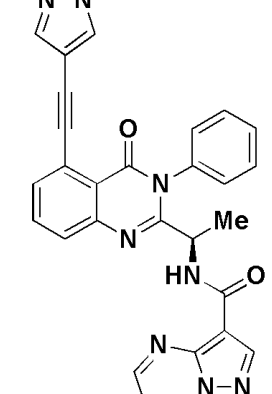
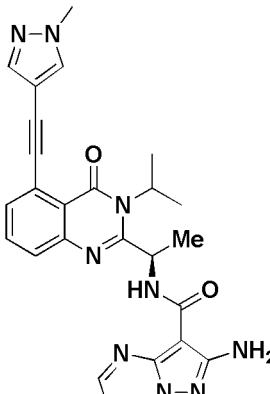
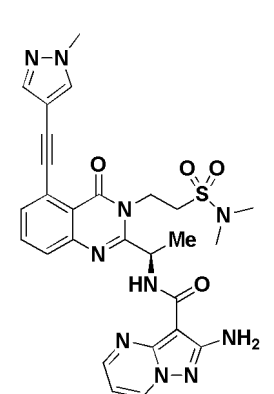
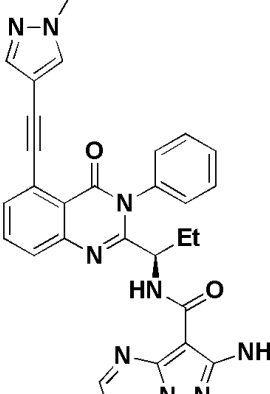
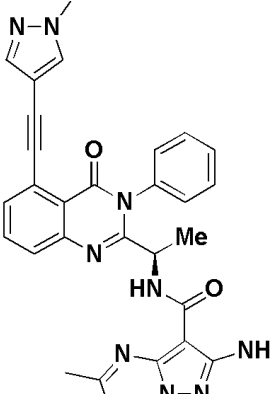
 <p>Сполука 2096r,</p>	 <p>Сполука 2097r,</p>	 <p>Сполука 2098r,</p>	 <p>Сполука 2099r,</p>
 <p>Сполука 2100r,</p>	 <p>Сполука 2101r,</p>	 <p>Сполука 2102r,</p>	 <p>Сполука 2103r,</p>
 <p>Сполука 2104r,</p>	 <p>Сполука 2105r,</p>	 <p>Сполука 2106r,</p>	

Таблица 3 (продовження)

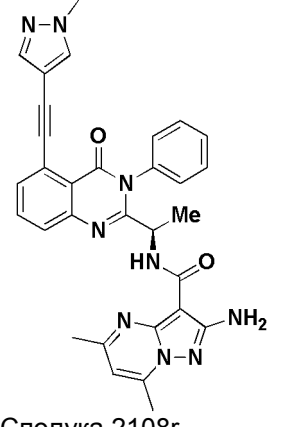
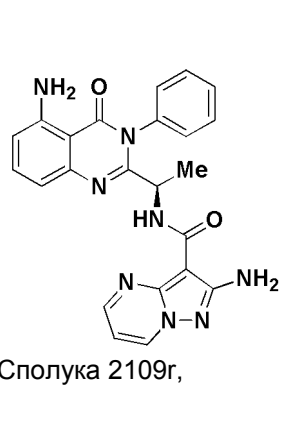
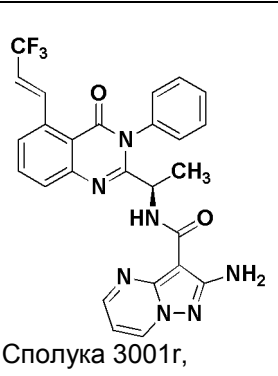
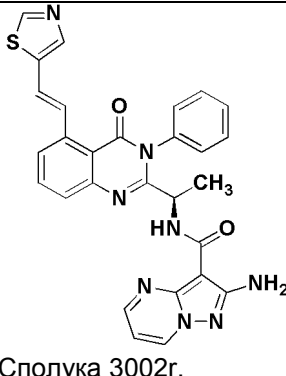
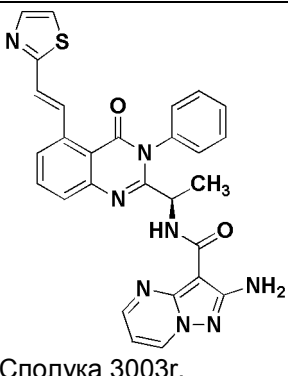
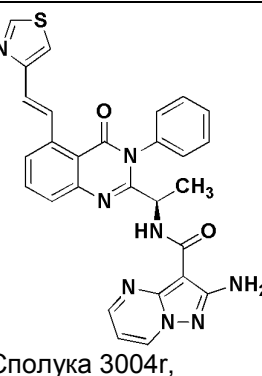
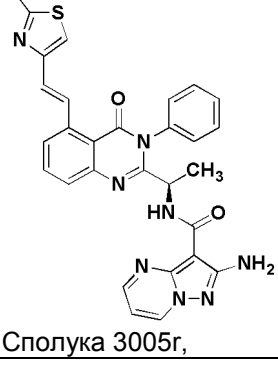
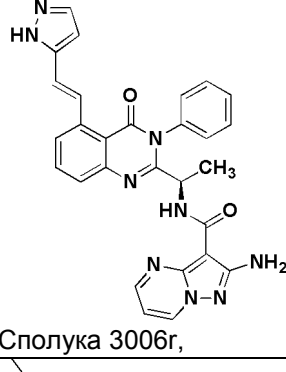
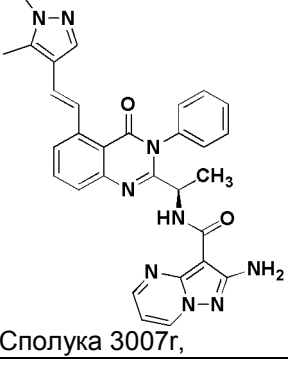
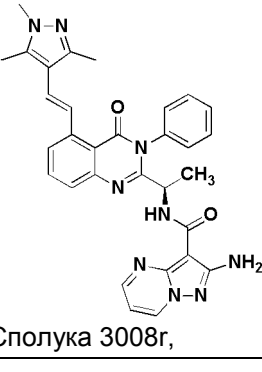
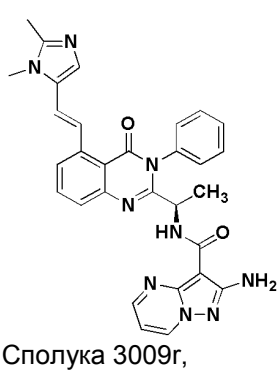
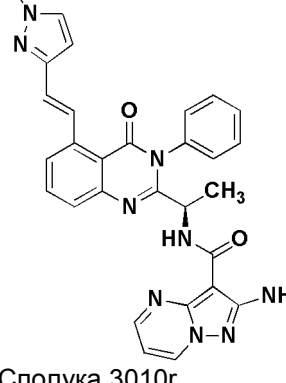
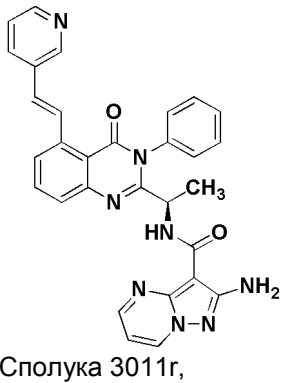
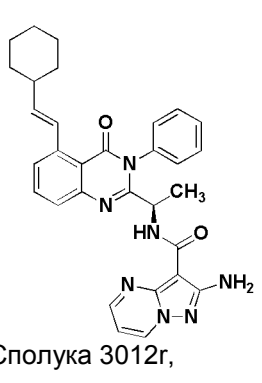
 <p>Сполука 2108r,</p>	 <p>Сполука 2109r,</p>		
---	---	--	--

Таблица 14

 <p>Сполука 3001r,</p>	 <p>Сполука 3002r,</p>	 <p>Сполука 3003r,</p>	 <p>Сполука 3004r,</p>
 <p>Сполука 3005r,</p>	 <p>Сполука 3006r,</p>	 <p>Сполука 3007r,</p>	 <p>Сполука 3008r,</p>
 <p>Сполука 3009r,</p>	 <p>Сполука 3010r,</p>	 <p>Сполука 3011r,</p>	 <p>Сполука 3012r,</p>

Таблиця 14 (продовження)

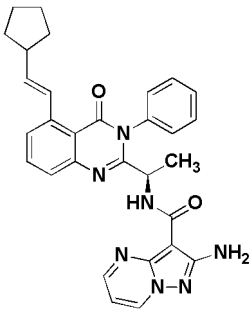
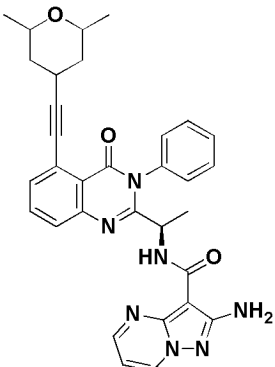
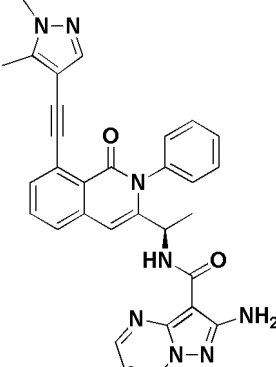
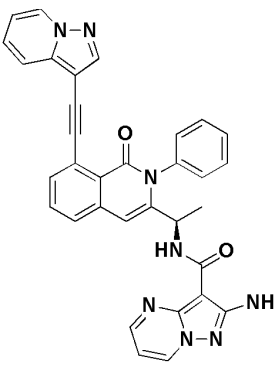
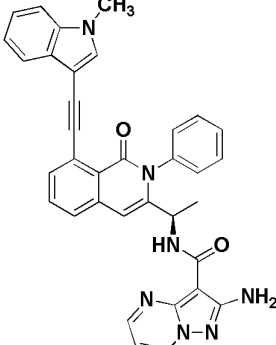
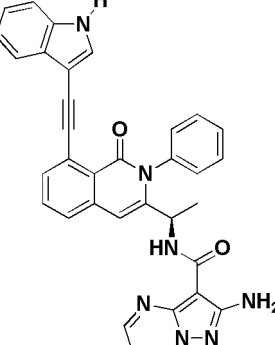
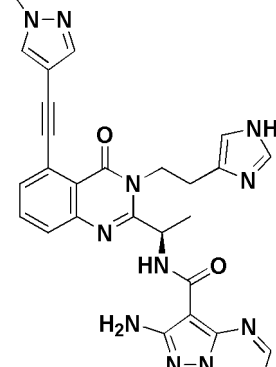
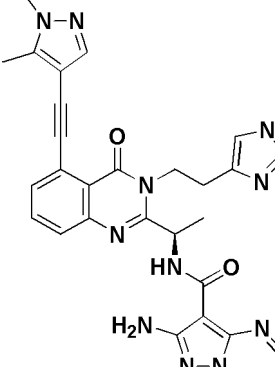
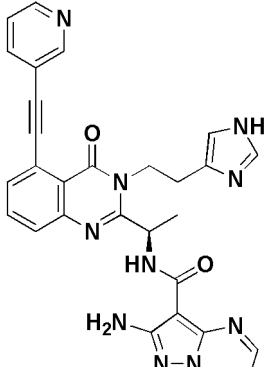
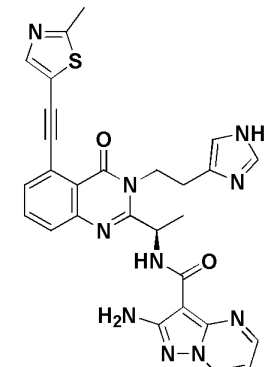
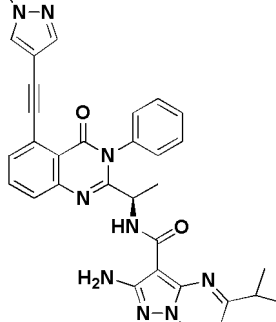
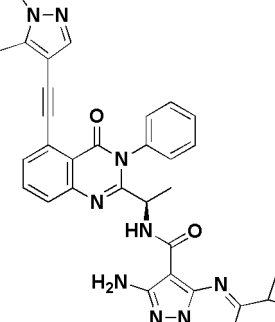
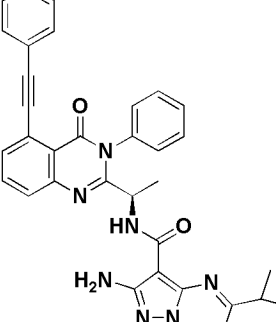
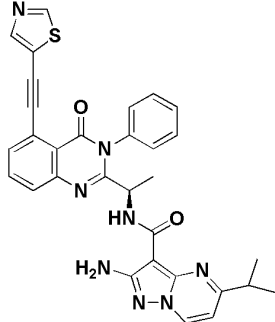
 <p>Сполука 3013r,</p>	 <p>Сполука 3014r,</p>	 <p>Сполука 3015r,</p>	 <p>Сполука 3016r,</p>
 <p>Сполука 3017r,</p>	 <p>Сполука 3018r</p>		
 <p>Сполука 3045r,</p>	 <p>Сполука 3046r,</p>	 <p>Сполука 3047r,</p>	 <p>Сполука 3048r,</p>
 <p>Сполука 3049r,</p>	 <p>Сполука 3050r,</p>	 <p>Сполука 3051r,</p>	 <p>Сполука 3052r,</p>

Таблица 14 (продовження)

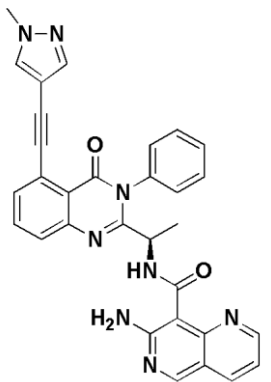
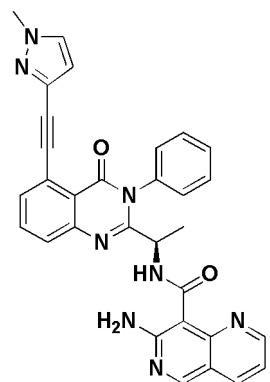
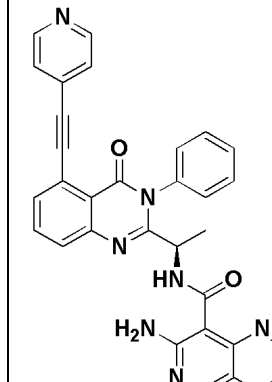
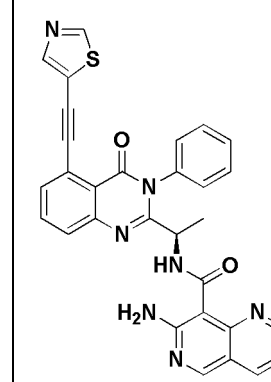
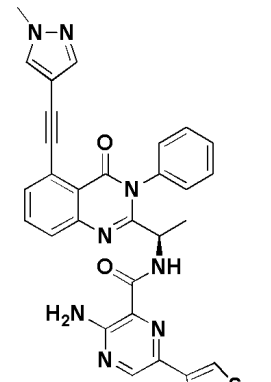
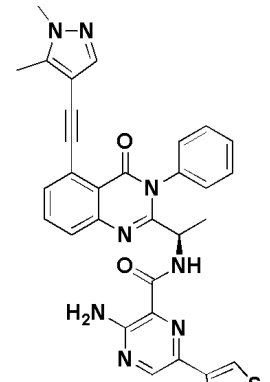
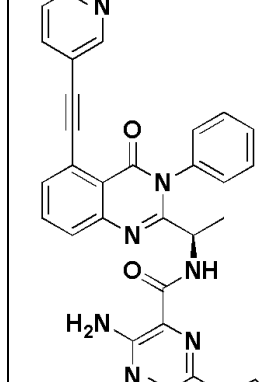
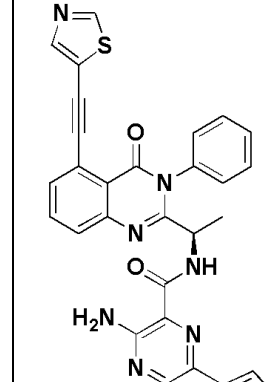
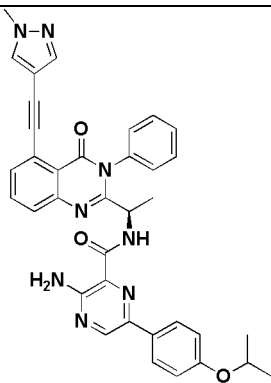
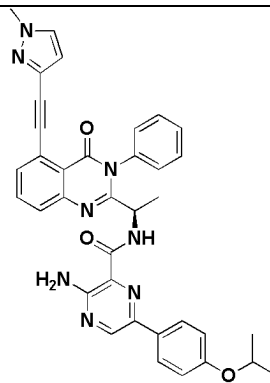
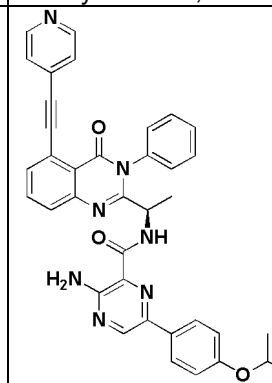
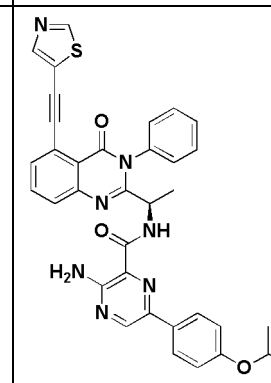
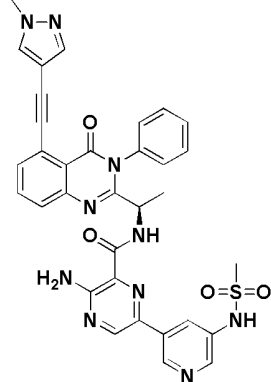
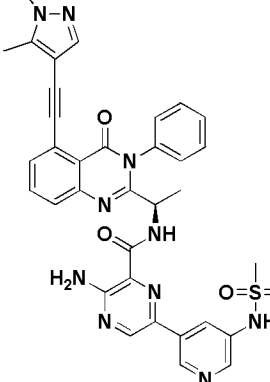
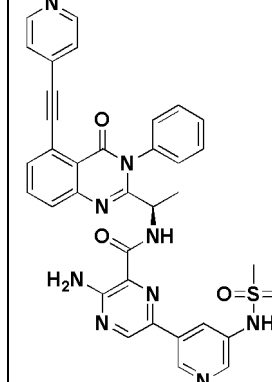
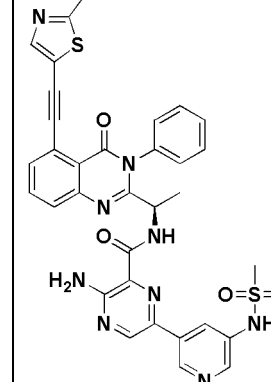
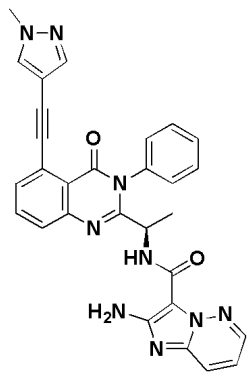
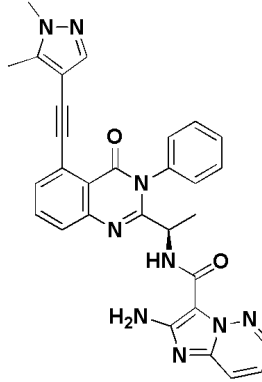
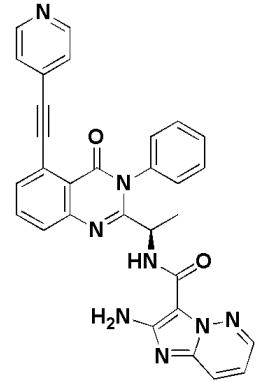
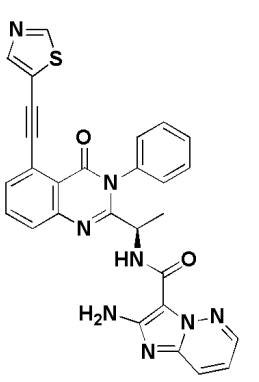
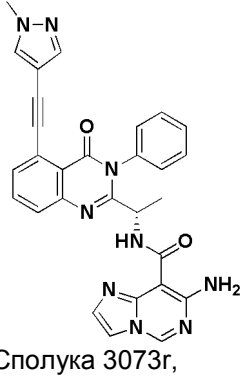
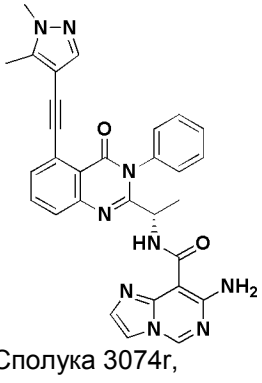
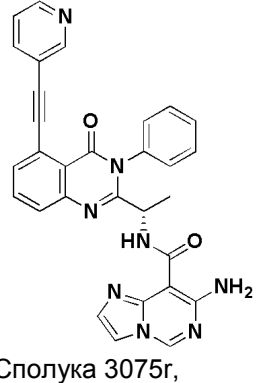
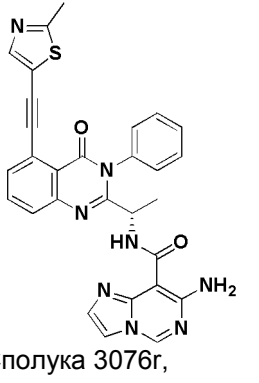
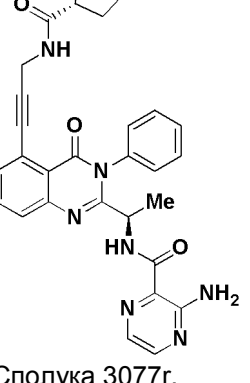
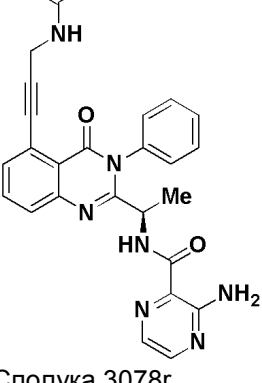
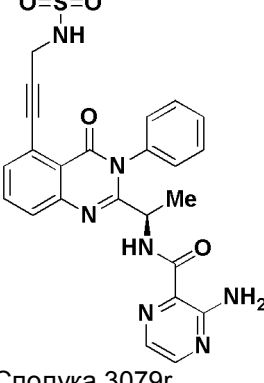
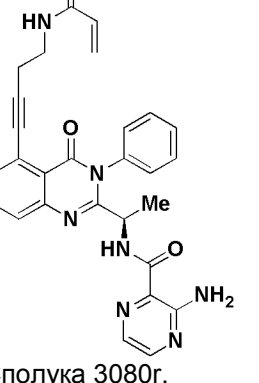
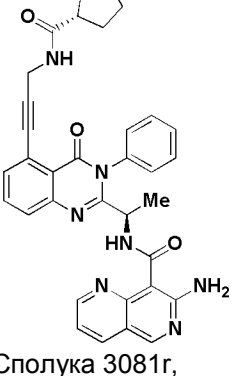
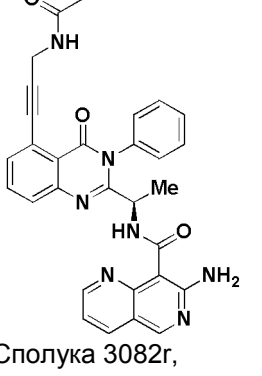
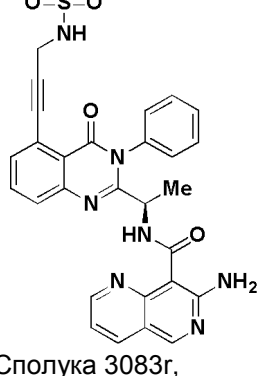
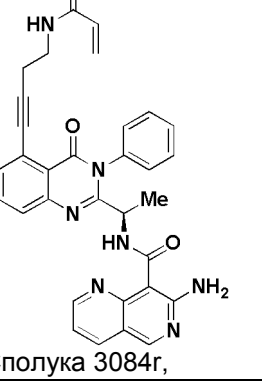
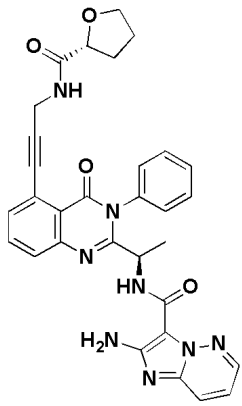
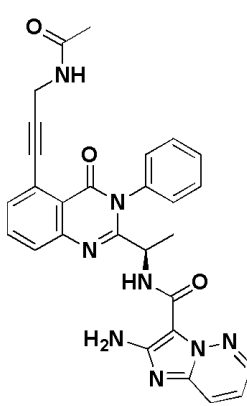
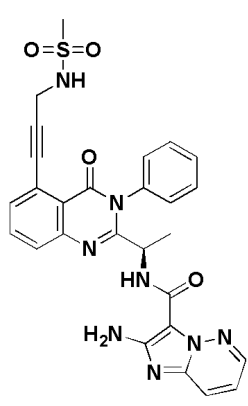
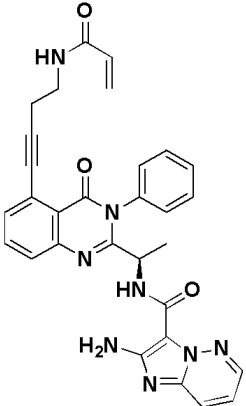
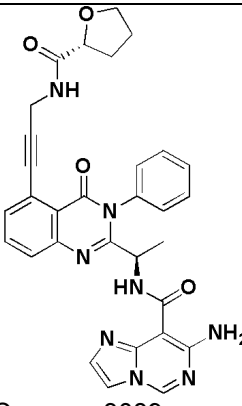
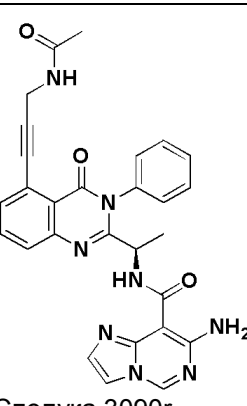
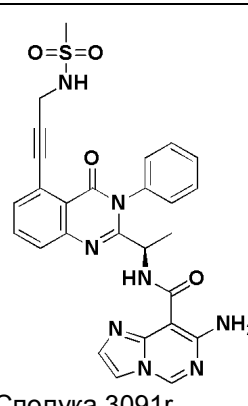
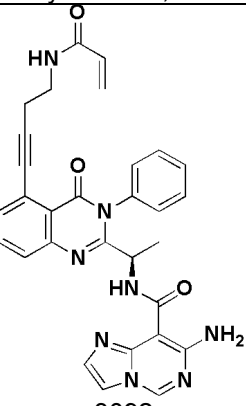
 <p>Сполука 3053r,</p>	 <p>Сполука 3054r,</p>	 <p>Сполука 3055r,</p>	 <p>Сполука 3056r,</p>
 <p>Сполука 3057r,</p>	 <p>Сполука 3058r,</p>	 <p>Сполука 3059r,</p>	 <p>Сполука 3060r,</p>
 <p>Сполука 3061r,</p>	 <p>Сполука 3062r,</p>	 <p>Сполука 3063r,</p>	 <p>Сполука 3064r,</p>
 <p>Сполука 3065r,</p>	 <p>Сполука 3066r,</p>	 <p>Сполука 3067r,</p>	 <p>Сполука 3068r,</p>

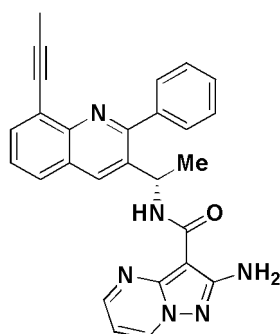
Таблица 14 (продовження)

 <p>Сполука 3069r,</p>	 <p>Сполука 3070r,</p>	 <p>Сполука 3071r,</p>	 <p>Сполука 3072r,</p>
 <p>Сполука 3073r,</p>	 <p>Сполука 3074r,</p>	 <p>Сполука 3075r,</p>	 <p>Сполука 3076r,</p>
 <p>Сполука 3077r,</p>	 <p>Сполука 3078r,</p>	 <p>Сполука 3079r,</p>	 <p>Сполука 3080r,</p>
 <p>Сполука 3081r,</p>	 <p>Сполука 3082r,</p>	 <p>Сполука 3083r,</p>	 <p>Сполука 3084r,</p>

Таблиця 14 (продовження)

 <p>Сполука 3085r,</p>	 <p>Сполука 3086r,</p>	 <p>Сполука 3087r,</p>	 <p>Сполука 3088r,</p>
 <p>Сполука 3089r,</p>	 <p>Сполука 3090r,</p>	 <p>Сполука 3091r,</p>	 <p>Сполука 3092r</p>

У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом являє собою:



5 або її фармацевтично прийнятну форму.

У деяких варіантах здійснення одна або більше сполук, описаних тут, зв'язуються з кіназою PI3 (наприклад, селективно зв'язуються). У деяких варіантах здійснення одна або більш сполук, описаних тут, селективно зв'язуються з γ - або δ -підтипом кінази PI3. У деяких варіантах здійснення одна або більш сполук, описаних тут, селективно зв'язуються з γ -підтипом кінази PI3. У деяких варіантах здійснення одна або більш сполук, описаних тут, селективно зв'язуються з δ -підтипом кінази PI3. В одному варіанті здійснення одна або більш сполук, описаних тут селективно, зв'язуються з δ селективно відносно γ . В одному варіанті здійснення, одна або більш сполук, описаних тут, селективно зв'язуються з γ відносно δ .

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів лікування або профілактики опосередкованого PI3K порушення в пацієнта, що включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або композиції за винаходом. У деяких варіантах здійснення винахід стосується застосування сполуки за винаходом в одержанні лікарського засобу для лікування або профілактики опосередкованого PI3K порушення в пацієнта. У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполуки за винаходом для застосування в лікуванні або профілактиці опосередкованого PI3K порушення в пацієнта.

У деяких варіантах здійснення порушення являє собою рак, запальне захворювання або аутоімунне захворювання. У деяких варіантах здійснення опосередковане PI3K порушення являє собою порушення, опосередковане PI3K- δ . У деяких варіантах здійснення опосередковане PI3K порушення являє собою порушення, опосередковане PI3K- δ . У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів селективного інгібування гамма PI3K відносно дельта PI3K у або клітині організмі пацієнта, що включає контактування клітини або введення пацієнту сполуки за винаходом. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів селективного інгібування гамма PI3K відносно дельта PI3K у клітині або організмі пацієнта, що включає контактування клітини або введення пацієнту

(i) сполуки, вибраної зі сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81, 88 і 89; або

(ii) сполуки, вибраної зі сполуки 1, 3, 6, 10, 11, 12, 16, 18, 20, 22, 25, 28, 34, 39, 42, 43, 53, 55, 59, 64, 65, 66, 67, 70, 76, 78, 82, 83, 84, 85, 86 і 90; або

(iii) сполуки, вибраної зі сполуки 8, 13, 15, 23, 29, 33, 45, 51, 54, 57 і 68; або

(iv) сполуки, вибраної зі сполуки 5, 14, 24, 31, 36, 46, 50, 69, 72, 74 і 91.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана зі сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81, 88 і 89. У деяких варіантах здійснення сполука вибрана зі сполуки 1, 3, 6, 10, 11, 12, 16, 18, 20, 22, 25, 28, 34, 39, 42, 43, 53, 55, 59, 64, 65, 66, 67, 70, 76, 78, 82, 83, 84, 85, 86 і 90. У деяких варіантах здійснення сполука вибрана зі сполуки 8, 13, 15, 23, 29, 33, 45, 51, 54, 57 і 68. У деяких варіантах здійснення сполука вибрана зі сполуки 5, 14, 24, 31, 36, 46, 50, 69, 72, 74 і 91.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів синтезу сполуки за винаходом. Винахід стосується способів одержання PI3K- γ селективної сполуки, що включає синтез сполуки, що містить як (a) некінцеву алкінзаміщену біциклічну гетероциклічну групу, так і (b) амідогрупу. У деяких варіантах здійснення сполука селективно зв'язується з PI3K- γ у порівнянні з PI3K- δ .

У деяких варіантах здійснення IC_{50} сполуки за винаходом для p110 α , p110 β , p110 γ або p110 δ становить менше ніж приблизно 1 мкМ, менше ніж приблизно 100 нМ, менше ніж приблизно 50 нМ, менше ніж приблизно 10 нМ, менше ніж 1 нМ або менше ніж приблизно 0,5 нМ.

У деяких варіантах здійснення, необмежувальні приклади сполук показують одну або більше функціональних характеристик, розкритих тут. Наприклад, одна або більше сполук за винаходом, специфічно зв'язуються з кіназою PI3. У деяких варіантах здійснення IC_{50} сполуки за винаходом для p110 α , p110 β , p110 γ або p110 δ становить менше ніж приблизно 1 мкМ, менше ніж приблизно 100 нМ, менше ніж приблизно 50 нМ, менше ніж приблизно 10 нМ, менше ніж приблизно 1 нМ, менше ніж приблизно 0,5 нМ, менше ніж приблизно 100 пМ або менше ніж приблизно 50 пМ.

У деяких варіантах здійснення, одна або більше сполук за винаходом може селективно інгібувати один або більш членів типу 1 класу або I фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3-кіназа) з величиною IC_{50} приблизно 100 нМ, приблизно 50 нМ, приблизно 10 нМ, приблизно 5 нМ, приблизно 100 пМ, приблизно 10 пМ або приблизно 1 пМ, або менше, при вимірюванні в кіназному тесті *in vitro*.

У деяких варіантах здійснення, одна або більше сполук за винаходом може селективно інгібувати один або два члени типу 1 класу або I фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3-кіназа), такої як PI3-кіназа α , PI3-кіназа β , PI3-кіназа γ і PI3-кіназа δ . У деяких аспектах деякі сполуки за винаходом селективно інгібують PI3-кіназу δ у порівнянні з всіма іншими PI3-кіназами типу 1. В інших аспектах деякі сполуки за винаходом селективно інгібують PI3-кіназу δ і PI3-кіназа γ у порівнянні з іншою частиною PI3-кіназ типу 1. В інших аспектах деякі сполуки за винаходом селективно інгібують PI3-кіназу γ у порівнянні зі всіма іншими PI3-кіназами типу 1.

У ще одному аспекті, інгібітор, який селективно інгібує один або більше членів PI3-кіназ типу 1, або інгібітор, який селективно інгібує один або більше сигнальних шляхів, опосередковуваних PI3-кіназою типу 1, альтернативно, як можна зрозуміти, стосується сполуки, що показує 50%-ю інгібуючу концентрацію (IC_{50}) відносно даної PI3-кінази типу 1, що щонайменше приблизно в 10 разів, щонайменше приблизно в 20 разів, щонайменше приблизно в 50 разів, щонайменше приблизно в 100 разів, щонайменше приблизно в 200 разів, щонайменше приблизно в 500 разів, щонайменше приблизно в 1000 разів, щонайменше приблизно в 2000 разів, щонайменше приблизно в 5000 разів, або щонайменше приблизно в 10000 разів, нижче, ніж IC_{50} інгібітору відносно іншої частини інших PI3-кіназ типу 1. В одному варіанті здійснення інгібітор селективно інгібує PI3-кіназу δ у порівнянні з PI3-кіназою β з IC_{50} щонайменше приблизно в 10 разів нижче, ніж IC_{50} для PI3-кінази δ . У деяких варіантах здійснення IC_{50} для PI3-кінази δ нижче приблизно 100 нМ, у той час як IC_{50} для PI3-кінази β вище приблизно 1000 нМ. У деяких варіантах

здійснення IC_{50} для PI3-кінази δ нижче приблизно 50 нМ, у той час як IC_{50} для PI3-кінази β вище приблизно 5000 нМ. У деяких варіантах здійснення IC_{50} для PI3-кінази δ нижче приблизно 10 нМ, у той час як IC_{50} для PI3-кінази β вище приблизно 1000 нМ, вище приблизно 5000 нМ або вище приблизно 10000 нМ. В одному варіанті здійснення інгібітор селективно інгібує PI3-кіназу γ у порівнянні з PI3-кіназою β з IC_{50} щонайменше приблизно в 10 разів нижче, ніж IC_{50} для PI3-кінази γ . У деяких варіантах здійснення IC_{50} для PI3-кінази γ нижче приблизно 100 нМ, у той час як IC_{50} для PI3-кінази β вище приблизно 1000 нМ. У деяких варіантах здійснення IC_{50} для PI3-кінази γ нижче приблизно 50 нМ, у той час як IC_{50} для PI3-кінази β вище приблизно 5000 нМ. У деяких варіантах здійснення IC_{50} для PI3-кінази γ нижче приблизно 10 нМ, у той час як IC_{50} для PI3-кінази β вище приблизно 1000 нМ, вище приблизно 5000 нМ або вище приблизно 10000 нМ.

Фармацевтичні композиції

У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій, які включають сполуку, як розкрито тут, або її енантиомер, суміш енантиомерів або суміш двох або більше діастереомерів або її фармацевтично прийнятну форму (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні) і фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач або носій, включаючи інертні тверді розріджувачі і наповнювачі, стерильний водний розчин і різні органічні розчинники, підсилювачі проникнення, солюбілізатори й ад'юванти. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція, описана тут, включає другий активний агент, такий як додатковий терапевтичний агент (наприклад, хіміотерапевтичний засіб).

1. Склади

Фармацевтичні композиції можуть бути особливо складені для введення у твердій або рідкій формі, включаючи адаптовані до наступного: пероральні введення, наприклад, рідкі лікарські форми (водні або неводні розчини або суспензії), таблетки (наприклад, призначені для щічного, під'язичного і системного поглинання), капсули, болюси, порошки, гранули, пасти для нанесення на язик і інтрадуоденальні шляхи; парентеральне введення, включаючи внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне, внутрішньоочеревинне або інфузії, як, наприклад, стерильний розчин або суспензія, або склад тривалого вивільнення; топічне нанесення, наприклад, у формі крему, мазі або пластиру або спрею з контрольованим вивільненням для нанесення на шкіру; інтравігально або ректально, наприклад, у формі песарію, крему, стента або піни; сублінгвально; окулярно; пульмонарно; місцева доставка за допомогою катетера або стента; внутрішньооболонково або назально.

Приклади прийнятних водних і неводних носіїв, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях, включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропілен гліколь, поліетилен гліколь і т. п.) і прийнятні суміші цих речовин, рослинні олії, такі як оливкова олія, і ін'єктовані органічні складні ефіри, такі як етил олеат. Властива плинність може підтримуватися, наприклад, за допомогою матеріалів покриття, таких як лецитин, підтримкою необхідного розміру частинок у випадку дисперсії і за допомогою сурфактантів.

Ці композиції можуть також містити ад'юванти, такі як консерванти, змочувальні агенти, емульгатори, диспергуючі агенти, лубриканти і/або антиоксиданти. Профілактика дії мікроорганізмів на сполуки, описані тут, може бути забезпечена включенням різних антибактеріальних і протигрибкових речовин, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти і т. п. Може також бути бажано включати в композиції ізотонічні речовини, такі як цукри, хлорид натрію і т. п. Крім того, пролонгована абсорбція ін'єктованої лікарської форми може бути забезпечена включенням агентів, що затримують абсорбцію, таких як моностеарат алюмінію і желатин.

Способи одержання цих сполук або композицій включають стадію введення сполуки, описаної тут і/або хіміотерапевтичного засобу в асоціацію з носієм і, у разі потреби, одним або більше додатковими інгредієнтами. У цілому склади одержують, вводячи в однорідну і тісну асоціацію сполуки, як розкрито тут, з рідкими носіями або тонкодисперсними твердими носіями, або обома типами носіїв, і потім, при необхідності, формуючи продукт.

Одержання таких фармацевтичних композицій відомі з рівня техніки. Див., наприклад, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Twelfth Edition, McGraw Hill, 2011; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); які усі повністю включені в даний опис за допомогою посилань тут. За винятком випадків, якщо яке-небудь звичайне середовище ексципієнта несумісне зі сполуками

за винаходом, наприклад, робить будь-який небажаний біологічний вплив або інакше негативно взаємодіє з будь-яким іншим компонентом(ами) фармавцетично прийнятої композиції, використання ексципієнта розглядається як таке, що входить в рамки цього розкриття.

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

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

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

У деяких варіантах здійснення концентрація однієї або більше сполук, як розкрито тут,
знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001% до приблизно 10%, від приблизно 0,01% до
55 приблизно 5%, від приблизно 0,02% до приблизно 4,5%, від приблизно 0,03% до приблизно 4%,
від приблизно 0,04% до приблизно 3,5%, від приблизно 0,05% до приблизно 3%, від приблизно
0,06% до приблизно 2,5%, від приблизно 0,07% до приблизно 2%, від приблизно 0,08% до
приблизно 1,5%, від приблизно 0,09% до приблизно 1% або від приблизно 0,1% до приблизно
60 0,9%, ваг./ваг., ваг./об. або об./об.

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

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

У деяких варіантах здійснення кількість однієї або більше сполук, як розкрито тут, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0001 до приблизно 10 г, від приблизно 0,0005 до приблизно 9 г, від приблизно 0,001 до приблизно 8 г, від приблизно 0,005 до приблизно 7 г, від приблизно 0,01 до приблизно 6 г, від приблизно 0,05 до приблизно 5 г, від приблизно 0,1 до приблизно 4 г, від приблизно 0,5 до приблизно 4 г або від приблизно 1 до приблизно 3 г.

1A. Склади для перорального введення

У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для перорального введення, що містить сполуку, як розкрито тут, і фармацевтичний ексципієнт, що підходить для перорального введення. У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для перорального введення, що містить: (i) ефективну кількість розкритої тут сполуки; у разі потреби (ii) ефективна кількість одного або більше других агентів; і (iii) один або більше фармацевтичних ексципієнтів, що підходять для перорального введення. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція може бути рідкою фармацевтичною композицією, що підходить для перорального споживання. Фармацевтичні композиції, що підходять для перорального введення, можуть бути представлені як дискретні лікарські форми, такі як капсули, облатки або таблетки, або рідини або аерозольні спреї, які містять певну кількість активного інгредієнта у формі порошку або в гранулах, розчині або суспензії у водній або неводній рідині, емульсії типу масло-у-воді або рідкої емульсії вода-в-маслі. Такі лікарські форми можуть бути отримані будь-яким зі способів, відомих у фармації, але всі способи включають стадію введення активного інгредієнта в комбінацію з носієм, що становить один або кілька інгредієнтів. У цілому фармацевтичні композиції одержують, однорідно і тісно змішуючи активний інгредієнт із рідкими носіями або тонкодисперсними твердими носіями, або обома типами носіїв, і потім, при необхідності, формуючи продукт у бажаній формі. Наприклад, таблетка може бути отримана пресуванням або відливом, у разі потреби з одним або більше додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути отримані пресуванням у прийнятній машині активного інгредієнта у вільно текучій формі, такій

як порошок або гранули, у разі потреби змішаного з ексципієнтом, таким як, але не обмежуючись ними, зв'язуюче, лубрикант, інертний розріджувач і/або поверхнево-активна або диспергуюча речовина. Відлиті таблетки можуть бути отримані формуванням у прийнятній машині суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем.

Дане розкриття далі охоплює безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми, які включають активний інгредієнт, тому що вода може полегшити розпад деяких сполук. Наприклад, в галузі фармації відомо, що вода може бути додана (наприклад, у кількості приблизно 5%) як засіб моделювання тривалого збереження, щоб визначити такі характеристики як термін прийнятності або стабільність сполук протягом довгого часу. Безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми можуть бути отримані з використанням безводних або які мають низьку вологість інгредієнтів, і умов низької вологості. Наприклад, фармацевтичні композиції і лікарські форми, що містять лактозу, можуть бути зроблені безводними, якщо очікується істотний контакт із вологою і/або вологістю під час виробництва, упакування і/або збереження. Безводна фармацевтична композиція може бути отримана і збережена таким чином, щоб співпідтримувався її безводний характер. Відповідно, безводні фармацевтичні композиції можуть бути упаковані з використанням матеріалів, які відомі як такі, що відвертають контакт із водою, таким чином, що вони можуть бути включені в прийнятні фармацевтичні набори. Приклади прийнятної упаковки включають, але не обмежені ними, герметично запечатану фольгу, пластмасу і т. п., контейнери разової дози, блістерні упаковки і стрічкові упаковки.

Активний інгредієнт може бути об'єднаний у тісній суміші з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних фармацевтичних методів сполуки. Носій може приймати велику розмаїтість форм залежно від форми препарату, бажаної для введення. В одержанні фармацевтичних композицій для пероральної лікарської форми як носіїв може бути використане будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і т. п. у випадку рідких пероральних препаратів (таких як суспензії, розчини й еліксири) або аерозолей; або носії, такі як крохмалі, цукор, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі речовини, лубриканти, зв'язуючі і розпушувачі можуть використовуватися у випадку пероральних твердих препаратів у деяких варіантах здійснення, без використання лактози. Наприклад, прийнятні носії включають порошки, капсули і таблетки, із твердими пероральними препаратами. У деяких варіантах здійснення таблетки можуть бути покриті стандартними водними або неводними методиками.

Зв'язуючі, прийнятні для використання у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, але не обмежені ними, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші крохмалі, желатин, натуральні і синтетичні камеді, такі як гуміарабік, альгінат натрію, альгінова кислота, інші альгірати, порошковий трагакант, гуарову смолу, целюлозу і її похідні (наприклад, етил целюлозу, ацетат целюлози, кальцій карбоксиметил целюлозу, натрій карбоксиметил целюлозу), полівініл піролідон, метил целюлозу, попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропіл метил целюлозу, мікрокристалічну целюлозу і їхні суміші.

Приклади прийнятних наповнювачів для використання у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, розкритих тут, включають, але не обмежені ними, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль і їхні суміші.

Розпушувачі можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях, як передбачено тут, для одержання таблеток, що розпадаються при експозиції до водного середовища. Занадто велика кількість розпушувача може призвести до таблеток, що можуть розпадатися в пляшці. Занадто мала кількість може бути недостатньою для здійснення розпаду і може, таким чином, змінити рівень і ступінь вивільнення активного інгредієнта(ів) з лікарської форми. Таким чином, достатня кількість розпушувачів, яка не є ні занадто малою, ні занадто великою для нанесення збитку вивільненню активного інгредієнта(ів), може використовуватися для одержання лікарських форм сполук, розкритих тут. Кількість використовуваних розпушувачів може варіювати залежно від типу сполук і способу введення і може бути легко визначена фахівцем. Від приблизно 0,5 до приблизно 15 вагових відсотків розпушувачів, або від приблизно 1 до приблизно 5 вагових відсотків розпушувачів може використовуватися у фармацевтичній композиції. Розпушувачі, що можуть використовуватися для одержання фармацевтичних композицій і лікарських форм, включають, але не обмежені ними, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полакрилін калію, гліколят крохмалю натрію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, інші крохмалі,

попередньо желатинізований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, камеді або їхні суміші.

Лубриканти, що можуть використовуватися для одержання фармацевтичних композицій і лікарських форм, включають, але не обмежені ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, легке мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетилен гліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурил сульфат натрію, тальк, гідровану рослинну олію (наприклад, арахісову олію, бавовняну олію, соняшникову олію, кунжутну олію, оливкову олію, кукурудзяну олію і соєву олію), стеарат цинку, етил олеат, етил лаурат, агар або їхні суміші. Додаткові лубриканти включають, наприклад, силоїдний силікагель, коагульований аерозоль синтетичного діоксиду кремнію або їхні суміші. Лубрикант може в разі потреби бути доданий у кількості менше ніж приблизно 1 вагового відсотка від маси фармацевтичної композиції.

Коли водні суспензії і/або еліксири бажані для перорального введення, активний інгредієнт там може бути об'єднаний з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, барвником або фарбами і, наприклад, емульгуючими і/або суспендуючими агентами, разом з такими розріджувачами як вода, етанол, пропілен гліколь, гліцерин і різні їхні комбінації.

Таблетки можуть бути не покриті або покриті відомими методами для затримки розпаду й абсорбції в шлунково-кишковому тракті, і таким чином, забезпечення тривалої дії за більш довгий період. Наприклад, можуть використовуватися такі матеріали з тимчасовою затримкою, як гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат. Склади для перорального застосування можуть також бути представлені у формі твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у формі м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

Сурфактант, який може використовуватися для одержання фармацевтичних композицій і лікарських форм, включає, але не обмежений ними, гідрофільні сурфактанти, ліпофільні сурфактанти і їхні суміші. Таким чином, може використовуватися суміш гідрофільних сурфактантів, може використовуватися суміш ліпофільних сурфактантів, або може використовуватися суміш щонайменше одного гідрофільного сурфактанта і щонайменше одного ліпофільного сурфактанта.

Прийнятний гідрофільний сурфактант може звичайно мати величину ГЛБ щонайменше приблизно 10, у той час як прийнятні ліпофільні сурфактанти можуть звичайно мати величину ГЛБ меншу ніж приблизно 10. Емпіричним параметром, використовуваним для характеристики відносної гідрофільності і гідрофобності неіоногенних амфіфільних сполук є гідрофільно-ліпофільний баланс (величина «ГЛБ»). Сурфактанти з більш низькими значеннями ГЛБ є більш ліпофільними, або гідрофобними, і мають велику розчинність в оліях, у той час як сурфактанти з більш високими значеннями ГЛБ є більш гідрофільними і мають більшу розчинність у водних розчинах. Гідрофільні сурфактанти, як звичайно вважається, є сполуками, що мають величину ГЛБ більше ніж приблизно 10, а також аніонними, катіонними або цвітер-іонними сполуками, для яких шкала ГЛБ узагалі не застосовна. Точно так само ліпофільні (тобто, гідрофобні) сурфактанти являють собою сполуки, що мають величину ГЛБ, яка дорівнює або менша ніж приблизно 10. Однак величина ГЛБ сурфактанта є тільки грубим показником, що звичайно дозволяє здійснити складання промислових, фармацевтичних і косметичних емульсій.

Гідрофільні сурфактанти можуть бути або іонними, або неіоногенними. Прийнятні іонні сурфактанти включають, але не обмежені ними, алкіламонієві солі; солі фусидової кислоти; похідні жирних кислот амінокислот, олігопептидів і поліпептидів; гліцеридні похідні амінокислот, олігопептидів і поліпептидів; лецитини і гідровані лецитини; лізолецитини і гідровані лізолецитини; фосфоліпіди і їхні похідні; лізофосфоліпіди і їхні похідні; солі складного ефіру жирної кислоти і карнітину; солі алкілсульфатів; солі жирної кислоти; докузат натрію; ацилактилати; моно- і ді-ацетильовані ефіри винної кислоти і моно- і ди-гліцеридів; сукцинільовані моно- і ди-гліцериди; складні ефіри лимонної кислоти і моно- і ди-гліцеридів; і їхні суміші.

У межах вищезгаданої групи іонні сурфактанти включають, наприклад: лецитини, лізолецитин, фосфоліпіди, лізофосфоліпіди і їхні похідні; солі складного ефіру жирної кислоти і карнітину; солі алкілсульфатів; солі жирних кислот; докузат натрію; ацилактилати; моно- і ді-ацетильовані ефіри винної кислоти і моно- і ди-гліцеридів; сукцинільовані моно- і ди-гліцериди; складні ефіри лимонної кислоти і моно- і ди-гліцеридів; і їхні суміші.

Іонні сурфактанти можуть бути іонізованими формами лецитину, лізолецитину, фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилгліцерину, фосфатидної кислоти, фосфатидилсерину, лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламіну,

лізофосфатидилгліцерину, лізофосфатидної кислоти, лізофосфатидилсерину, ПЕГ-фосфатидилетаноламіну, ПВП-фосфатидилетаноламіну, ефірів молочної кислоти і жирних кислот, стеароїл-2-лактилату, стеароїл лактилату, сукцинільованих моногліцеридів, моно/діацетильованих ефірів винної кислоти і моно/дигліцеридів, ефірів лимонної кислоти і моно/дигліцеридів, холілсаркозину, капроату, каприлату, капрату, лаурату, міристату, пальмітату, олеату, рицинолеату, лінолеату, ліноленату, стеарату, лаурил сульфату, терацецил сульфату, докузату, лауроїл карнітинів, пальмітоїл карнітинів, міристоїл карнітинів, і солі і їхні суміші.

Гідрофільні неіоногенні поверхнево-активні агенти можуть включати, але не обмежені ними, алкілглюкозиди; алкілмальтозиди; алкілтіоглюкозиди; лаурил макрогліцериди; алкілові ефіри поліоксіалкілену, такі як алкілові ефіри поліетилен гліколю; поліоксіалкілен алкілфеноли, такі як алкілфеноли поліетилен гліколю; ефіри жирної кислоти і поліоксіалкілен алкілфенолу, такі як монефіри жирних кислот і поліетилен гліколю і діефіри жирних кислот і поліетилен гліколю; ефіри жирної кислоти і поліетилен гліколь гліцерину; ефіри жирної кислоти і полігліцерину; ефіри жирної кислоти і поліоксіалкілен сорбітану, такі як ефіри жирної кислоти і поліетилен гліколь сорбітану; гідрофільні продукти переетерифікації поліолу щонайменше з одним членом з числа гліцеридів, рослинних олій, гідрованих рослинних олій, жирних кислот і стеринів; поліоксіетилен стерини, їхні похідні й аналоги; поліоксіетиленовані вітаміни і їхні похідні; блок-співполімери поліоксіетилен-поліоксипропілен; і їхні суміші; складні ефіри жирної кислоти і поліетилен гліколь сорбітану і гідрофільні продукти переетерифікації поліолу щонайменше з одним членом з числа тригліцеридів, рослинних олій і гідрованих рослинних олій. Поліол може бути гліцерином, етилен гліколем, поліетилен гліколем, сорбітолом, пропілен гліколем, пентаеритритом або сахаридом.

Інша гідрофільні неіонні сурфактанти включають, без обмеження, 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 гліцерил триолеат, ПЕГ-32 діолеат, ПЕГ-20 гліцерил лаурат, ПЕГ-30 гліцерил лаурат, ПЕГ-20 гліцерил стеарат, ПЕГ-20 гліцерил олеат, ПЕГ-30 гліцерил олеат, ПЕГ-30 гліцерил лаурат, ПЕГ-40 гліцерил лаурат, ПЕГ-40 рицинова олія, ПЕГ-50 гідрована рицинова олія, ПЕГ-40 рицинова олія, ПЕГ-35 рицинова олія, ПЕГ-60 рицинова олія, ПЕГ-40 гідрована рицинова олія, ПЕГ-60 гідрована рицинова олія, ПЕГ-60 кукурудзяна олія, ПЕГ-6 гліцериди капрату/каприлату, ПЕГ-8 гліцериди капрату/каприлату, полігліцерил-10 лаурат, ПЕГ-30 холестерин, ПЕГ-25 фітостерин, ПЕГ-30 стерин сої, ПЕГ-20 триолеат, ПЕГ-40 сорбітан олеат, ПЕГ-80 сорбітан лаурат, полісорбат 20, полісорбат 80, ПОЕ-9 лауриловий ефір, ПОЕ-23 лауриловий ефір, ПОЕ-10 олеиловий ефір, ПОЕ-20 олеиловий ефір, ПОЕ-20 стеариловий ефір, токоферил ПЕГ-100 сукцинат, ПЕГ-24 холестерин, полігліцерил-10 олеат, Tween 40, Tween 60, моностеарат сахарози, монолаурат сахарози, монопальмітат сахарози, ряд ПЕГ-10-100 ноніл фенолу, ряд ПЕГ-15-100 октил фенолу і полоксамери.

Прийнятні ліпофільні сурфактанти включають, тільки як приклад: жирні спирти; ефіри жирної кислоти і гліцерину; ацетильовані ефіри жирної кислоти і гліцерину; ефіри жирних кислот і нижчих спиртів; ефіри жирної кислоти і пропілен гліколю; ефіри жирної кислоти і сорбітану; ефіри жирної кислоти і поліетилен гліколь сорбітану; стерини і похідні стерину; поліоксіетиленовані стерини і похідні стерину; алкілові ефіри поліетилен гліколю; складні ефіри цукрів; прості ефіри цукрів; моно- і ди-гліцеридні похідні молочної кислоти; гідрофобні продукти переетерифікації поліолу щонайменше з одним членом з числа гліцеридів, рослинних олій, гідрованих рослинних олій, жирних кислот і стеринів; жиророзчинні вітаміни/похідні вітамінів; і їхні суміші. У межах цієї групи необмежувальні приклади ліпофільних сурфактантів включають ефіри жирної кислоти і гліцерину, ефіри жирної кислоти і пропілен гліколю і їхні суміші, або є гідрофобними продуктами переетерифікації поліолу щонайменше з одним членом з числа рослинних олій, гідрованих рослинних олій і тригліцеридів.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція може включати солюбілізатор, щоб забезпечити гарну солюбілізацію і/або розчинення сполуки, як передбачено тут, і мінімізувати осадження сполуки. Це може бути особливо важливо для фармацевтичних композицій для застосування, відмінного від перорального, наприклад, фармацевтичних композицій для ін'єкції. Солюбілізатор може також бути доданий, щоб збільшити розчинність гідрофільного лікарського засобу і/або інших компонентів, таких як сурфактанти, або підтримати фармацевтичну композицію як стабільний або гомогенний розчин або дисперсію.

Приклади прийнятних солюбілізаторів включають, але не обмежені ними, наступні: спирти і поліоли, такі як етанол, ізопропанол, бутанол, бензиловий спирт, етилен гліколь, пропілен

гліколь, бутандіолі і їхні ізомери, гліцерин, пентаеритрит, сорбіт, маніт, транскутол, диметил ізосорбід, поліетилен гліколь, поліпропілен гліколь, полівініловий спирт, гідроксипропіл метилцелюлоза й інші похідні целюлози, циклодекстрини і похідні циклодекстрину; ефіри поліетилен гліколів, що мають середню молекулярну масу від приблизно 200 до приблизно 6000, такі як ефір тетрагідрофурфуріловий спирт-ПЕГ (глікофурол) або метокси ПЕГ; аміди й інші сполуки, які містять азот, такі як 2-піролідон, 2-піперидон, ϵ -капролактан, N-алкілпіролідон, N-гідроксіалкілпіролідон, N-алкілпіперидон, N-алкілкапролактан, диметилацетамід і полівінілпіролідон; складні ефіри, такі як етил пропіонат, трибутилцитрат, ацетил триетилцитрат, ацетил трибутилцитрат, триетилцитрат, етил олеат, етил каприлат, етил бутират, триацетин, моноацетат пропілен гліколю, діацетат пропілен гліколю, ϵ -капролактон і його ізомери, δ -валеролактон і його ізомери, β -бутиролактон і його ізомери; і інші солюбілізатори, відомі в даній галузі техніки, такі як диметил ацетамід, диметил ізосорбід, N-метил піролідони, монооктаноїн, монетилловий ефір діетиленгліколю і вода.

Можуть також використовуватися суміші солюбілізаторів. Приклади включають, але не обмежені ними, триацетин, триетилцитрат, етил олеат, етил каприлат, диметилацетамід, N-метилпіролідон, N-гідроксіетилпіролідон, полівінілпіролідон, гідроксипропіл метилцелюлозу, гідроксипропіл циклодекстрини, етанол, поліетилен гліколь 200-100, глікофурол, транскутол, пропілен гліколь і диметил ізосорбід. У деяких варіантах здійснення солюбілізатори включають сорбіт, гліцерин, триацетин, етиловий спирт, ПЕГ-400, глікофурол і пропілен гліколь.

Кількість солюбілізатора, який може бути включений, особливо не обмежена. Кількість даного солюбілізатора може бути обмежена біоприйнятною кількістю, яка може бути легко визначена фахівцем. При деяких обставинах може бути вигідно включати кількості солюбілізаторів, далеко переважаючи біоприйнятні кількості, наприклад, для максимізації концентрації лікарського засобу, причому надлишок солюбілізатора видаляють до введення фармацевтичної композиції пацієнту, використовуючи звичайні методи, такі як перегонка або розпарювання. Таким чином, солюбілізатор, якщо він присутній, може складати у ваговому відношенні приблизно 10%, 25%, 50%, 100% або до приблизно 200 ваг. % у розрахунку на об'єднану масу лікарського засобу й інших ексципієнтів. При бажанні дуже невеликі кількості солюбілізатора можуть також використовуватися, такі як приблизно 5%, 2%, 1% або ще менше. Як правило, солюбілізатор може бути присутнім у кількості від приблизно 1% до приблизно 100%, як правило від приблизно 5% до приблизно 25 ваг. %.

Фармацевтична композиція може додатково включати одну або більш фармацевтично прийнятних добавок і ексципієнтів. Такі добавки і ексципієнти включають, без обмеження, агенти для зменшення в'язкості, протиспінювальні агенти, буферні агенти, полімери, антиоксиданти, консерванти, хелатуючі агенти, модулятори в'язкості, допоміжні речовини, смакові агенти, барвники, олії, ароматизатори, замутнювачі, суспендуєчі агенти, зв'язуючі, наповнювачі, пластифікатори, лубриканти і їхні суміші.

Приклади консервантів можуть включати антиоксиданти, хелатуючі агенти, протимікробні консерванти, протигрибкові консерванти, спиртові консерванти, кислі консерванти й інші консерванти. Приклади антиоксидантів включають, але не обмежені ними, альфа-токоферол, аскорбінову кислоту, аскорбіл пальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, монотіогліцерин, метабісульфіт калію, пропіонову кислоту, пропіл галлат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію і сульфат натрію. Приклади хелатуючих агентів включають етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA), моногідрат лимонної кислоти, двонатрієвий етилендіамінтетраацетат, дикалієвий етилендіамінтетраацетат, етилендіамінтетраоцтову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, фосфорну кислоту, етилендіамінтетраацетат натрію, винну кислоту і тринатрієвий етилендіамінтетраацетат. Приклади протимікробних консервантів включають, але не обмежені ними, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, бензиловий спирт, бронопол, цетрімід, цетилпіридиній хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксилеол, крезол, етиловий спирт, гліцерин, гексетидин, імідосечовину, фенол, феноксіетанол, фенілетиловий спирт, нітрат фенілртуті, пропілен гліколь і тимеросал. Приклади протигрибкових консервантів включають, але не обмежені ними, бутил парабен, метил парабен, етил парабен, пропіл парабен, бензойну кислоту, гідроксибензойну кислоту, бензоат калію, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію і сорбінову кислоту. Приклади спиртових консервантів включають, але не обмежені ними, етанол, поліетилен гліколь, фенол, похідні фенолу, бісфенол, хлорбутанол, гідроксибензоат і фенілетиловий спирт. Приклади кислих консервантів включають, але не обмежені ними, вітамін А, вітамін С, вітамін Е, бета-каротин, лимонну кислоту, оцтову кислоту, дегідрооцтову кислоту, аскорбінову кислоту, сорбінову кислоту і фітинову кислоту. Інші консерванти включають, але не обмежені ними, токоферол, ацетат токоферолу, детероксим

мезилат, цетримід, бутилований гідроксианізол (BHA), бутилований гідрокситолуол (BHT), етилендіамін, лаурил сульфат натрію (SLS), лаурилоксисульфат натрію (SLES), бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію, сульфат калію, метабісульфіт калію, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon і Euxyl. У деяких варіантах здійснення консервант являє собою антиоксидант. В інших варіантах здійснення консервант являє собою хелатуючий агент.

Приклади олій включають, але не обмежені ними, мигдаль, кісточку абрикоса, авокадо, бабассу, бергамот, насіння чорної смородини, огірочник, ялівець, ромашку, канолу, кмін, карнаубу, рицину, корицю, олію какао, кокос, печінку тріски, каву, кукурудзу, насіння бавовнику, ему, евкаліпт, енотеру, рибу, лляне насіння, гераніол, гарбуз, виноградну кісточку, лісовий горіх, іссоп, ізопропіл міристат, хохобу, горіх лакового дерева, лавандин, лаванду, лимон, ліцеа кубеба, горіх макадамії, калачики, насіння манго, насіння пінника лугового, норку, мускатний горіх, маслину, апельсин, атлантичного большеголова, пальму, пальмове ядро, персикову кісточку, арахіс, мак, насіння гарбуза, ріпак, рисові висівки, розмарин, сафлор, сандалове дерево, сасквану, пряності, обліпіху, кунжут, олію дерева ши, силікон, сою, соняшник, чайне дерево, будяк, камелію, ветивер, волосський горіх і олію зародка пшениці. Приклади масел включають, але не обмежені ними, бутил стеарат, каприловий тригліцерид, каприновий тригліцерид, циклометикон, діетил себацинат, диметикон 360, ізопропіл міристат, мінеральне масло, октилдодеканол, олеїловий спирт, силіконове масло і їхні комбінації.

Крім того, кислота або основа можуть бути включені у фармацевтичну композицію для полегшення обробки, збільшення стабільності або з інших причин. Приклади фармацевтично прийнятних основ включають амінокислоти, складні ефіри амінокислоти, гідроксид амонію, гідроксид калію, гідроксид натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид алюмінію, карбонат кальцію, гідроксид магнію, силікат алюмінію магнію, синтетичний силікат алюмінію, синтетичний гідрокальцит, гідроксид алюмінію магнію, діізопропілетиламін, етаноламін, етилендіамін, триетаноламін, триетиламін, триізопропаноламін, триметиламін, тріс(гідроксиметил)амінометан (TRIS) і т. п. Також прийнятними є основи, які є солями з фармацевтично прийнятною кислотою, такою 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, п-бромфенілсульфонова кислота, пропіонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, дубильна кислота, винна кислота, тіогліколева кислота, толуолсульфонова кислота, сечова кислота і т. п. Солі багатоосновних кислот, такі як фосфат натрію, динатрій гідрофосфат і натрій гідрофосфат можуть також використовуватися. Коли основа являє собою сіль, катіон може бути будь-яким прийнятним і фармацевтично прийнятним катіоном, таким як амоній, лужні метали, лужноземельні метали і т. п. Приклади можуть включати, але не обмежені ними, натрій, калій, літій, магній, кальцій і амоній.

Прийнятними кислотами є фармацевтично прийнятні органічні або неорганічні кислоти. Приклади прийнятних неорганічних кислот включають соляну кислоту, бромоводневу кислоту, йодоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, борну кислоту, фосфорну кислоту і т. п. Приклади прийнятних органічних кислот включають оцтову кислоту, акрилову кислоту, адипінову кислоту, альгінову кислоту, алкансульфонові кислоти, 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, п-бромфенілсульфову кислоту, пропіонову кислоту, п-толуолсульфову кислоту, саліцилову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, дубильну кислоту, винну кислоту, тіогліколеву кислоту, толуолсульфову кислоту, сечову кислоту і т. п.

1В. Склади для парентерального введення

У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для парентерального введення, які містять сполуку, як розкрито тут, і фармацевтичний експіцієнт, що підходить для парентерального введення. У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для парентерального введення, що містить: (i) ефективну кількість розкритої тут сполуки; у разі потреби (ii) ефективна кількість одного або більше других агентів; і (iii) один або більш фармацевтичних експіцієнтів, що підходять для парентерального введення. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

Форми, у які розкриті тут фармацевтичні композиції можуть бути включені для введення ін'єкцією, включають водні або масляні суспензії або емульсії з кунжутною олією, кукурудзяною олією, бавовняною олією або арахісовою олією, а також еліксирами, манітолом, декстозою або стерильним водним розчином і подібними фармацевтичними носіями.

5 Водні розчини в сольовому розчині також традиційно використовуються для ін'єкції. Етанол, гліцерин, пропілен гліколь, рідкий поліетилен гліколь і т. п. (і їхні прийнятні суміші), похідні циклодекстрину і рослинні олії можуть також використовуватися.

Водні розчини в сольовому розчині також традиційно використовуються для ін'єкції. Етанол, гліцерин, пропілен гліколь, рідкий поліетилен гліколь і т. п. (і їхні прийнятні суміші цього), похідні циклодекстрину і рослинні олії можуть також використовуватися. Властива плинність може підтримуватися, наприклад, за допомогою покриття, такого як лецитин, для підтримки необхідного розміру частинок у випадку дисперсії і за допомогою сурфактантів. Профілактика дії мікроорганізмів може бути забезпечена різними антибактеріальними і протигрибковими агентами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою, тимеросалом і т. п.

15 Стерильні ін'єктовані розчини одержують, включивши сполуку, розкриту тут, у необхідній кількості в прийнятному розчиннику з різними іншими прийнятними інгредієнтами, перерахованими вище, з наступною стерилізацією шляхом фільтрації. Звичайно дисперсію одержують, включивши різні стерилізуючі активні інгредієнти у стерильний носій, що містить основне середовище дисперсії й інші прийнятні інгредієнти з числа перерахованих вище. У 20 випадку стерильних порошків для одержання стерильних ін'єктованих розчинів деякими способами одержання є методи вакуумного сушіння і сушіння сублімацією, які дають порошок активного інгредієнта плюс будь-який додатковий інгредієнт із раніше підданого стерилізуючої фільтрації розчину цього інгредієнта.

25 Ін'єктовані склади можуть стерилізуватися, наприклад, фільтрацією через затримуючий бактерії фільтр або включенням стерилізуючих агентів, у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані в стерилізованій воді або іншому стерильному ін'єктованому середовищі до використання. Ін'єктовані композиції можуть містити від приблизно 0,1 до приблизно 5% ваг./ваг. сполуки, як розкрито тут.

30 1С. Склади для топічного введення

У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для топічного (наприклад, черезшкірного) уведення, що містить сполуку, як розкрито тут, і фармацевтичний ексципієнт, що підходить для топічного введення. У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для топічного введення, які містять: 35 (i) ефективну кількість розкритої тут сполуки; у разі потреби (ii) ефективну кількість одного або більше других агентів; і (iii) один або більше фармацевтичних ексципієнтів, що підходять для топічного введення. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

40 Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути складені в препарати у твердій, напівтвердій або рідкій формах, що підходять для місцевого або топічного введення, таких як гелі, водорозчинні желе, креми, лосьйони, суспензії, піни, порошки, суспензії, мазі, розчини, масла, пасти, супозиторії, спреї, емульсії, сольові розчини, розчини на основі диметилсульфоксиду (ДМСО). У цілому носії з більш високою густиною здатні до забезпечення ділянки з пролонгованою експозицією активних інгредієнтів. Навпаки, склад розчину може 45 забезпечити більш швидку експозицію активного інгредієнта у вибраній ділянці.

Фармацевтичні композиції також можуть включати прийнятні тверді або гелеподібні носії або ексципієнти, які є сполуками, що забезпечують збільшене проникнення або сприяють доставці терапевтичних молекул через бар'єр проникності stratum corneum шкіри. Існує велика кількість цих молекул, що збільшують проникнення, відомих фахівцю в галузі топічних складів. Приклади 50 таких носіїв і ексципієнтів включають, але не обмежені ними, зволожувачі (наприклад, сечовину), гліколі (наприклад, пропілен гліколь), спирти (наприклад, етанол), жирні кислоти (наприклад, олеїнову кислоту), сурфактанти (наприклад, ізопропіл міристат і лаурил сульфат натрію), піролідони, гліцерин монолаурат, сульфоксиди, терпени (наприклад, ментол), аміни, амідни, алкани, алканолі, воду, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетилен гліколі.

55 В іншому прикладі складу для використання в розкритих тут способах використовують пристрої для черезшкірної доставки («пластири»). Такі трансдермальні пластири можна використовувати, щоб забезпечити безупинну або переривчасту інфузію сполуки за винаходом в контрольованих кількостях, з використанням або без використання іншого агента.

Конструювання і використання трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних агентів відомі в рівні техніки. Див., наприклад, патенти США № 5,023,252, 4,992,445 і 5,001,139. Такі пластири можуть бути сконструйовані для безупинної, пульсуючої або за вимогою доставки фармацевтичних агентів.

Прийнятні пристрої для використання в доставці внутрішньошкірних фармацевтично прийнятних композицій, описаних тут, включають пристрої з короткими голками, такі як описані в Патентах США 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; і 5,417,662. Внутрішньошкірні композиції можуть бути введені пристроями, що обмежують ефективну довжину проникнення голки в шкіру, такими як описані в публікації РСТ WO99/34850 і їхні функціональні еквіваленти. Пристрої для безголкової ін'єкції, що доставляють рідкі вакцини в дерму через рідкоструминний інжектор і/або через голку, що проколює stratum corneum і виробляє струмінь, що досягає дерми, є прийнятними. Пристрої для безголкової ін'єкції описані, наприклад, у Патентах США 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; і публікаціях РСТ WO97/37705 і WO97/13537. Балістичні пристрої для доставки порошку/частинок, що використовують стиснутий газ, щоб прискорити вакцину в порошковій формі через зовнішні шари шкіри до дерми, є прийнятними. Альтернативно або додатково, звичайні шприци можуть використовуватися в класичному способі шкірного введення Манту.

Топічні склади, що вводяться, можуть, наприклад, включати від приблизно 1% до приблизно 10% (ваг./ваг.) сполуки за винаходом відносно загальної маси складу, хоча концентрація сполуки за винаходом в складі може бути настільки високою, наскільки дозволяє межа розчинності сполуки в розчиннику. У деяких варіантах здійснення склади, які вводяться топічно, можуть, наприклад, включати від приблизно 1% до приблизно 9% (ваг./ваг.) сполуки за винаходом, наприклад, від приблизно 1% до приблизно 8% (ваг./ваг.), від приблизно 1% до приблизно 7% (ваг./ваг.), від приблизно 1% до приблизно 6% (ваг./ваг.), від приблизно 1% до приблизно 5% (ваг./ваг.), від приблизно 1% до приблизно 4% (ваг./ваг.), від приблизно 1% до приблизно 3% (ваг./ваг.), і від приблизно 1% до приблизно 2% (ваг./ваг.) сполуки за винаходом. Склади для топічного введення можуть додатково включати один або більше додаткових фармацевтично прийнятних ексципієнтів, описаних тут.

1D. Склади для введення інгаляцією

У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для введення інгаляцією, що містить сполуку, як розкрито тут, і фармацевтичний ексципієнт, що підходить для топічного введення. У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для введення інгаляцією, що містить: (i) ефективну кількість розкритої тут сполуки; у разі потреби (ii) ефективну кількість одного або більше других агентів; і (iii) один або більше фармацевтичних ексципієнтів, що підходять для введення інгаляцією. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

Фармацевтичні композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках, або сумішах цих розчинників, і порошки. Рідкі або тверді фармацевтичні композиції можуть містити прийнятні фармацевтично прийнятні ексципієнти, як описано тут. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції вводять пероральним або назальним респіраторним шляхом для місцевої або загальної дії. Фармацевтичні композиції у фармацевтично прийнятних розчинниках можуть бути розпилені за допомогою інертних газів. Розпилені розчини можна вдихати безпосередньо від розпилювального пристрою, або розпилювальний пристрій може бути приєднаний до лицьової маски або апарату для дихання зі змінним позитивним тиском. Розчин, суспензія або порошкові фармацевтичні композиції можуть уводитися, наприклад, перорально або через ніс, із пристроїв, що доставляють склад прийнятним чином.

1E. Склади для очного введення

У деяких варіантах здійснення розкриття стосується фармацевтичної композиції для лікування очних порушень. Фармацевтична композиція може містити ефективну кількість сполуки, як розкрито тут, і фармацевтичний ексципієнт, що підходить для очного введення. Фармацевтичні композиції, що підходять для очного введення, можуть бути представлені як дискретні лікарські форми, такі як краплі або спреї, що містять певну кількість активного інгредієнта розчину або суспензії у водній або неводній рідині, емульсії типу масло-у-воді або рідкі емульсії воді-в-маслі. Інші форми для введення включають внутрішньоочну ін'єкцію, інтравітреальну ін'єкцію, топічне введення або за допомогою пристрою, елюювальний лікарський засіб, мікрокапсули, імплантату або мікрофлюїдного пристрою. У деяких випадках

сполуки за винаходом вводять з носієм або ексципієнтом, який збільшує внутрішньоочну пенетрантність сполуки, таким як масляна і водна емульсія з колоїдними частинками, які мають масляне ядро, оточене міжповерхневою плівкою. Можуть використовуватися всі шляхи місцевої доставки в око, включаючи топічне, субкон'юнктивальне, періокулярне, ретробульбарне, субтенонове, інтракамеральне, інтравітреальне, внутрішньоочне, субсітківкове, навколосклеральне і супрахоріоїдальне введення. Системне або парентеральне введення може бути здійснене, включаючи, але не обмежуючись ними, внутрішньовенну, підшкірну і пероральну доставку. Прикладом способу введення буде інтравітреальна або субтенонова ін'єкція розчинів або суспензій, або інтравітреальне або субтенонове розміщення біорозкладаних або небіорозкладаних пристроїв, або топічне очне введення розчинів або суспензій, або постеріальне навколосклеральне введення складів у формі гелю або крему.

Очні краплі можуть бути отримані розчиненням активного інгредієнта в стерильному водному розчині, такому як фізіологічний сольовий розчин, забуферений розчин і т. д., або комбінацією порошкових композицій для розчинення перед використанням. Можуть бути вибрані інші носії, відомі в рівні техніки, включаючи, але не обмежуючись ними: збалансований сольовий розчин, фізіологічний розчин, водорозчинні полієфіри, такі як поліетилен гліколь, полівініл, такий як полівініловий спирт і повідон, похідні целюлози, такі як метилцелюлоза і гідроксипропіл метилцелюлоза, похідні нафти, такі як мінеральне масло і білий вазелін, тваринні жири, такі як ланолін, полімери акрилової кислоти, такі як карбоксиполіметилеи гелі, рослинні жири, такі як арахісова олія, і полісахариди, такі як декстрини, і глікозаміноглікани, такі як натрій гіалуронат. У деяких варіантах здійснення можуть бути додані добавки, звичайно використовувані в очних краплях. Такі добавки включають ізотонічні агенти (наприклад, хлорид натрію і т. д.), буферні агенти (наприклад, борну кислоту, моногідрофосфат натрію, дигідрофосфат натрію і т. д.), консерванти (наприклад, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, хлорбутанол і т. д.), загусники (наприклад, сахариди, такі як лактоза, маніт, мальтоза і т. д.; наприклад, гіалуронова кислота або її солі, такі як натрій гіалуронат, калій гіалуронат і т. д.; наприклад, мукополісахарид, такий як хондроїтин сульфат і т. д.; наприклад, поліакрилат натрію, карбоксивініловий полімер, поперечно-зшитий поліакрилат, полівініловий спирт, полівініл піролідон, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза або інші агенти, відомі фахівцям).

У деяких випадках колоїдні частинки включають щонайменше один катіонний агент і щонайменше один неіоногенний сурфактант, такий як поллоксамер, тилоксапол, полісорбат, поліоксietиленове похідне рицинової олії, сорбітановий складний ефір або поліоксил стеарат. У деяких випадках катіонним агентом є алкіламін, третинний алкіламін, сполука четвертинного амонію, катіонний ліпід, аміноспирт, сіль бігуанідину, катіонна сполука або їхня суміш. У деяких випадках катіонний агент являє собою сіль бігуанідину, таку як хлоргексидин, поліамінопропіл бігуанідин, фенформін, алкілбігуанідин або їхня суміш. У деяких випадках четвертинна амонієва основа являє собою бензалконій галогенід, лауралконій галогенід, цетрімід, гексадецилтриметиламоній галогенід, тетрадецилтриметиламоній галогенід, додецилтриметиламоній галогенід, цетримоній галогенід, бензетоній галогенід, бегеналконій галогенід, цеталконій галогенід, цететилдимоній галогенід, цетилпіридиній галогенід, бензододециній галогенід, хлораліл метенамін галогенід, міристилалконій галогенід, стеаралконій галогенід або суміш двох або більше цих сполук. У деяких випадках катіонний агент являє собою бензалконій хлорид, лауралконій хлорид, бензододециній бромід, бензетоній хлорид, гексадецилтриметиламоній бромід, тетрадецилтриметиламоній бромід, додецилтриметиламоній бромід або суміш двох або більше цих сполук. У деяких випадках масляна фаза являє собою мінеральне масло і легке мінеральне масло, середньоланцюжкові тригліцериди (МСТ), кокосову олію; гідровані олії, що включають гідровану бавовняну олію, гідровану пальмову олію, гідровану рицинову олію або гідровану соєву олію; гідровані поліоксietиленові похідні рицинової олії, що включають поліоксил-40 гідровану рицинову олію, поліоксил-60 гідровану рицинову олію, або поліоксил-100 гідровану рицинову олію.

1F. Склади для введення з контрольованим вивільненням

У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для введення з контрольованим вивільненням, що містить сполуку, як розкрито тут, і фармацевтичний ексципієнт, що підходить для введення з контрольованим вивільненням. У деяких варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичних композицій для введення з контрольованим вивільненням, що містить: (i) ефективну кількість розкритої тут сполуки; у разі потреби (ii) ефективну кількість одного або більше других агентів; і (iii) один або більше фармацевтичних ексципієнтів, що підходять для введення з контрольованим вивільненням. У

деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

Активні агенти, такі як сполуки за винаходом, можуть бути введені засобами контрольованого вивільнення або пристроями доставки, які відомі фахівцю. Приклади включають, але не обмежені ними, описані в патентах США: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; і 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6 699 500, кожний з яких включений у даний опис шляхом посилання. Такі лікарські форми можуть використовуватися для забезпечення уповільненого або контрольованого вивільнення одного або більше активних агентів з використанням, наприклад, гідропропілметил целюлози, інших полімерних матриксів, гелів, проникних мембран, осмотичних систем, багатошарових покриттів, мікрочастинок, ліпосом, мікросфер або їхньої комбінації, для забезпечення бажаного профілю вивільнення у варіюючих пропорціях. Прийнятні складки контрольованого вивільнення, відомі фахівцю, включаючи описані тут, можуть бути легко вибрані для використання з активними агентами за винаходом. Таким чином, фармацевтичні композиції за винаходом охоплюють разові лікарські форми, що підходять для перорального введення, такі як, але не обмежуючись ними, таблетки, капсули, желатинові капсули і каплетти, які адаптовані для контрольованого вивільнення.

Усі фармацевтичні продукти з контрольованим вивільненням мають загальну мету поліпшення лікарської терапії в порівнянні з їх аналогами неконтрольованого вивільнення. У деяких варіантах здійснення використання препарату з контрольованим вивільненням у медичному лікуванні характеризується мінімумом лікарської субстанції, використовуваної для лікування або контролю захворювання, порушення або стану за мінімальну кількість часу. Переваги складів контрольованого вивільнення включають розширену активність лікарського засобу, зменшену частоту введення і поліпшений комплаєнс пацієнта. Крім того, складки з контрольованим вивільненням можуть використовуватися, щоб уплинути на час початку дії або інші характеристики, такі як рівні лікарського засобу в крові, і можуть, таким чином, впливати на виникнення побічних (наприклад, несприятливих) ефектів.

У деяких варіантах здійснення складки з контрольованим вивільненням розроблені таким чином, щоб спочатку вивільняти кількість сполуки, як розкрито тут, яка швидко чинить бажаний терапевтичний ефект, і поступово й увесь час вивільняти інші кількості сполуки, щоб підтримувати цей рівень терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. Щоб підтримувати цей постійний рівень сполуки в організмі, сполука повинна вивільнятися з лікарських форм зі швидкістю, що дозволяє замінити кількість лікарського засобу, який метаболізується і екскретується з організму. Контрольоване вивільнення активного агента може стимулюватися різними умовами, включаючи, але не обмежуючись ними, рН, температура, ферменти, вода або інші фізіологічні умови або сполуки.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція може бути введена з використанням внутрішньовенної інфузії, імплантованого осмотичного насоса, трансдермального пластиру, ліпосом або інших способів уведення. В одному варіанті здійснення може використовуватися насос (див., Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В іншому варіанті здійснення можуть використовуватися полімерні матеріали. У ще одному варіанті здійснення система контрольованого вивільнення може бути поміщена в організм пацієнта в адекватному місці, визначеному фахівцем, наприклад, у такий спосіб вимагаючи тільки фракції системної дози (див., наприклад, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984). Інші системи контрольованого вивільнення обговорюються в огляді Langer, Science 249:1527-1533 (1990). Один або більше активних агентів можуть бути дисперговані у твердому внутрішньому матриксі, наприклад, поліметилметакрилаті, полібутилметакрилаті, пластифікованому або не пластифікованому полівінілхлориді, пластифікованому нейлоні, пластифікованому поліетилентерефталаті, натуральному каучуку, поліізопрені, поліізобутилені, полібутадієні, поліетилені, співполімерах етилен-вінілацетат, силіконових каучуках, полідиметилсилоксанах, співполімерах силікону і карбонату, гідрофільних полімерах, таких як гідрогелі ефірів акрилової і метакрилової кислоти, колагені, поперечно зшитому полівініловому спирті і поперечно зшитому частково гідролізованому полівініл ацетаті, який оточений зовнішньою полімерною мембраною, наприклад, співполімери поліетилену, поліпропілену, етилену/пропілену, співполімери етилен/етил акрилат, співполімери етилен/вінілацетат, силіконові каучуки, полідиметил силоксани, неопреновий каучук, хлорований поліетилен, полівінілхлорид, співполімери вінілхлориду з вінілацетатом, вініліден

хлоридом, етиленом і пропіленом, іоновмісний полімер поліетилен терефталату, бутилкаучук, епіхлоргідринові каучуки, співполімер етилен/вініловий спирт, терполімер етилен/вінілацетат/вініловий спирт і співполімер етилен/вінілоксетанол, який нерозчинний в рідинах організму. Один або більше активних агентів тоді поширюються через зовнішню полімерну мембрану на стадії контролю рівня вивільнення. Відсоток активного агента в таких парентеральних композиціях сильно залежить від його специфічного характеру, а також потреб пацієнта.

2. Дозування

Сполука, описана тут, може бути доставлена у формі фармацевтично прийнятних композицій, що включають терапевтично ефективну кількість однієї або більше сполук, описаних тут, і/або одного або більше додаткових терапевтичних агентів, таких як хіміотерапевтичний засіб, складених разом з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами. У деяких випадках сполука, описана тут, і додатковий терапевтичний агент вводять в окремих фармацевтичних композиціях і можуть (наприклад, через різні фізичні і/або хімічні характеристики) бути введені різними шляхами (наприклад, один терапевтичний засіб вводять перорально, у той час як інше вводять внутрішньовенно). В інших випадках сполука, описана тут, і додатковий терапевтичний агент можуть бути введені окремо, але тим самим шляхом (наприклад, обоє перорально або обоє внутрішньовенно). В інших випадках сполука, описана тут, і додатковий терапевтичний агент, можуть бути введені в одній і тій же фармацевтичній композиції.

Вибраний рівень дозування буде залежати від множини факторів, включаючи, наприклад, активність особливого використовуваної сполуки, шлях уведення, час уведення, рівень екскреції або метаболізм особливого використовуваної сполуки, рівень і ступінь абсорбції, тривалість лікування, інші лікарські засоби, сполуки і/або матеріали, використовувані в комбінації з особливою використовуваною сполукою, вік, стать, масу тілу, стан, загальний стан здоров'я і попередню історію хвороби пацієнта, що одержує лікування, і подібні фактори, відомі в галузі медицини.

У цілому прийнятна добова доза сполуки, описаної тут, і/або хіміотерапевтичного засобу буде становити таку кількість сполуки, яка, у деяких варіантах здійснення, може бути найнижчою дозою, ефективною для того, щоб спричинити терапевтичний ефект. Така ефективна доза буде звичайно залежати від факторів, описаних тут. Звичайно дози сполук, описаних тут, для пацієнта, коли вони використовуються для позначених ефектів, складають від приблизно 0,0001 мг до приблизно 100 мг або на добу від приблизно 0,001 мг до приблизно 100 мг на добу, або від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг на добу, або від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг на добу, або від приблизно 0,0001 мг до приблизно 500 мг на добу, або від приблизно 0,001 мг до приблизно 500 мг на добу, або від приблизно 0,01 мг до 1000 мг, або від приблизно 0,01 мг до приблизно 500 мг на добу, або від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг на добу, або від приблизно 1 мг до 50 мг на добу, або від приблизно 5 мг до 40 мг на добу. Наприклад, дозування становить приблизно 10-30 мг на добу. У деяких варіантах здійснення, для 70-кілограмової людини, прийнятна доза становить від приблизно 0,05 до приблизно 7 г/добу, наприклад від приблизно 0,05 до приблизно 2,5 г/добу. Фактичні рівні дозування активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях, описаних тут, можуть варіювати, щоб одержати кількість активного інгредієнта, яка є ефективною, щоб одержати бажану терапевтичну відповідь для конкретного пацієнта, композиції і способу введення, не будучи токсичною для пацієнта. У деяких випадках рівні дозування нижче нижньої межі вищезгаданого діапазону можуть бути більше ніж відповідними, у той час як в інших випадках ще більші дози можуть використовуватися, не викликаючи шкідливого побічного ефекту, наприклад, при розділенні таких великих доз на кілька малих доз для введення протягом дня.

У деяких варіантах здійснення сполуки можуть вводитися щодня, через день, три рази на тиждень, два рази на тиждень, щотижня або кожні два тижні. Схема введення може включати "лікарські канікули", наприклад, лікарський засіб може вводитися протягом двох тижнів, після чого не вводиться протягом одного тижня, або вводиться протягом трьох тижнів, після чого не вводиться протягом одного тижня, або вводиться протягом чотирьох тижнів, після чого не вводиться протягом одного тижня і т. д., або безперервно, без лікарських канікул. Сполуки можуть вводитися перорально, внутрішньовенно, внутрішньоочеревинно, топічно, черезшкірно, внутрішньом'язово, підшкірно, інтраназально, під'язиковим шляхом або будь-яким іншим шляхом.

У деяких варіантах здійснення сполуку за винаходом вводять у багаторазових дозах. Уведення може здійснювати приблизно один раз, два рази, три рази, чотири рази, п'ять разів, шість разів або більше ніж шість разів на добу. Уведення може здійснювати приблизно один раз

на місяць, приблизно один раз на два тижні, приблизно один раз на тиждень або приблизно один раз на два дні. В іншому варіанті здійснення сполуку, як розкрито тут, і інший агент вводять разом від приблизно одного разу за добу до приблизно 6 разів на добу. В іншому варіанті здійснення введення сполуки за винаходом й агента продовжують протягом менше ніж

5 приблизно 7 днів. У ще одному варіанті здійснення введення продовжують протягом більше ніж приблизно 6 днів, приблизно 10 днів, приблизно 14 днів, приблизно 28 днів, приблизно два місяці, приблизно шести місяців або приблизно одного року. У деяких випадках безперервне введення здійснюють і підтримують настільки довго, наскільки це потрібно.

Уведення фармацевтичних композицій, розкритих тут, може продовжуватися настільки

10 довго, наскільки це потрібно. У деяких варіантах здійснення агент, як він розкритий тут, вводять протягом більше ніж приблизно 1, приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6, приблизно 7, приблизно 14 або приблизно 28 днів. У деяких варіантах здійснення агент, як він розкритий тут, вводять протягом менше ніж приблизно 28, приблизно 14, приблизно 7, приблизно 6, приблизно 5, приблизно 4, приблизно 3, приблизно 2 або приблизно 1 дня. У

15 деяких варіантах здійснення агент, як він розкритий тут, вводять хронічно на безперервній основі, наприклад, для лікування хронічних ефектів.

Оскільки сполуки, описані тут, можуть вводитися в комбінації з іншими лікуваннями (такими як додаткова хіміотерапія, опромінення або хірургія), дози кожного агента або терапії можуть

20 бути нижчими, ніж відповідна доза для монотерапії з використанням цього агента. Доза для монотерапії з використанням цього агента може складати від, наприклад, приблизно 0,0001 до приблизно 200 мг або від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг, або від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг, або від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг, або від приблизно 1 до приблизно 50 мг на кілограм маси тіла на добу. У деяких варіантах здійснення доза становить

25 приблизно 1 мг/кг, приблизно 5 мг/кг, приблизно 7,5 мг/кг, приблизно 10 мг/кг, приблизно 15 мг/кг, приблизно 20 мг/кг, приблизно 25 мг/кг, приблизно 50 мг/кг, приблизно 75 мг/кг або приблизно 100 мг/кг на добу. У деяких варіантах здійснення доза становить приблизно 1 мг/кг, приблизно 7,5 мг/кг, приблизно 20 мг/кг або приблизно 50 мг/кг на добу.

Коли сполуку за винаходом вводять у фармацевтичній композиції, яка включає один або більше агентів, і цей агент має більш короткий період напівжиття, ніж сполука за винаходом,

30 форми разової дози агента і сполуки за винаходом можуть бути пристосовані відповідним чином.

3. Набори

У деяких варіантах здійснення винахід стосується наборів. Набори можуть включати сполуку або фармацевтичну композицію, як описано тут, у прийнятній упаковці і письмовий матеріал, що

35 може включати інструкції з використання, обговорення клінічних досліджень, список побічних ефектів і т. п. Такі набори можуть також включати інформацію, таку як наукові літературні посилання, листівка-вкладиш, результати клінічних випробувань і/або їхні резюме і т. п., які указують або установлюють дії і/або переваги фармацевтичної композиції, і/або які опісують дозування, введення, побічні ефекти, лікарські взаємодії або іншу інформацію, корисну для

40 медичного працівника. Така інформація може бути основана на результатах різних досліджень, наприклад, досліджень з використанням піддослідних тварин, що включають in vivo моделі і дослідження, основані на клінічних випробуваннях на людях.

У деяких варіантах здійснення разом з набором поставляється пам'ятка, наприклад, у формі чисел поруч з таблетками або капсулами, причому ці числа відповідають дням режиму, у які в

45 такий спосіб певні таблетки або капсули повинні бути прийняті. Іншим прикладом такої пам'ятки є календар, надрукований на карті, наприклад, у такий спосіб "Перший тиждень, понеділок, вівторок... і т. д.... Другий тиждень, понеділок, вівторок.. " і т. д. Інші види пам'яток будуть очевидні. «Добова доза» може бути єдиною таблеткою або капсулою або декількома таблетками або капсулами, які варто приймати в даний день.

Набір може додатково містити іншу речовину. У деяких варіантах здійснення сполука, розкрита тут, і агент знаходяться у формах окремих фармацевтичних композицій в окремих контейнерах у наборі. У деяких варіантах здійснення сполука, розкрита тут, і агент знаходяться у формі єдиної фармацевтичної композиції в межах контейнера в наборі. Прийнятна упаковка і

50 додаткові предмети для використання (наприклад, мірна чашка для рідких препаратів, пакувальна фольга для мінімізації дії повітря і т. п.) відомі в даній галузі техніки і можуть бути включені в набір. В інших варіантах здійснення набори можуть додатково включати пристрої, що використовуються для введення активних агентів. Приклади таких пристроїв включають, але не обмежені ними, шприци, крапельниці, пластири й інгалятори. Набори, описані тут, можуть поставлятися, продаватися і/або передаватися медичним працівникам, включаючи лікарів,

55

медсестер, фармацевтів, посадових осіб і т. п. Набори можуть також, у деяких варіантах здійснення, продаватися безпосередньо споживачу.

Прикладом такого набору є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки відомі в пакувальній промисловості і широко використовуються для упакування фармацевтичних разових форм (таблетки, капсули і т. п.). Блістерні упаковки звичайно складаються з листа відносно твердого матеріалу, покритого плівкою з переважно прозорого пластичного матеріалу. Під час пакувального процесу в полімерній плівці формують заглиблення. Заглиблення мають розмір і форму таблеток або капсул, які будуть упаковані. Потім таблетки або капсули вміщують у заглиблення, і лист відносно твердого матеріалу ізолюють полімерною плівкою, що накладається на протилежну сторону відносно тієї, у якій були сформовані заглиблення. У результаті таблетки або капсули виявляються ізольовані в заглибленнях між полімерною плівкою і листом. Міцність листа така, що таблетки або капсули можуть бути видалені з блістерної упаковки шляхом прикладання вручну тиску на заглиблення, за допомогою чого в листі в місці заглиблення утворюється розрив. Таблетка або капсула можуть тоді бути витягнуті через вказаний розрив.

Набори можуть додатково включати фармацевтично прийнятні носії, які можуть використовуватися для введення одного або більше активних агентів. Наприклад, якщо активний агент знаходиться у твердій формі, яка повинна бути розчинена для парентерального введення, набір може включати ізольований контейнер прийнятного носія, у якому активний агент може бути розчинений, щоб сформувати стерильний розчин без макрочастинок, що підходить для парентерального введення. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв включають, але не обмежені ними: Воду для Ін'єкцій USP; водні носії, такі як, але не обмежені ними, хлорид натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин декстрази для ін'єкцій, розчин декстрази і хлориду натрію для ін'єкцій і розчин Рінгера з лактатом для ін'єкцій; носії, що змішуються з водою, такі як, але не обмежені ними, етиловий спирт, поліетилен гліколь і поліпропілен гліколь; і неводні носії, такі як, але не обмежені ними, кукурудзяна олія, бавовняна олія, арахісова олія, кунжутна олія, етил олеат, ізопропіл міристат і бензилбензоат.

Дане розкриття далі охоплює безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми, що включають активний інгредієнт, оскільки вода може полегшити розпад деяких сполук. Наприклад, в галузі фармації відомо, що вода може бути додана (наприклад, у кількості приблизно 5%) як засіб моделювання тривалого збереження, щоб визначити такі характеристики як термін придатності або стабільність складів протягом довгого часу. Безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми можуть бути отримані з використанням безводних або які мають низьку вологість інгредієнтів і умов низької вологості. Наприклад, фармацевтичні композиції і лікарські форми, що містять лактозу, можуть бути зроблені безводними, якщо очікується істотний контакт із вологою і/або вологістю під час виробництва, упакування і/або зберігання. Безводна фармацевтична композиція може бути отримана і збережена таким чином, щоб самопідтримувався її безводний характер. Відповідно, безводні фармацевтичні композиції можуть бути упаковані з використанням матеріалів, які відомі як такі, що запобігають контакту із водою, таким чином, що вони можуть бути включені в прийнятні фармацевтичні набори. Приклади прийнятої упаковки включають, але не обмежені ними, герметично запечатану фольгу, пластмасу і т. п., контейнери разової дози, блістерні упаковки і стрічкові упаковки.

Терапевтичні способи

Фосфоінозитид 3 кінази (PI3Ks) є членами консервативного сімейства ліпід кіназ, які регулюють численні функції клітини, включаючи проліферацію, диференціювання, виживання клітин і метаболізм. Кілька класів PI3Ks існують у клітинах ссавців, включаючи, серед інших, підгрупу Класу IA (наприклад, PI3K- α , β , δ), що звичайно активуються рецепторними тирозин кіназами (RTKs); Клас IB (наприклад, PI3K- γ), який активується зв'язаними з G-білком рецепторами (GPCRs). PI3Ks виявляють свої біологічні дії через "PI3K-опосередкований сигнальний шлях", що включає кілька компонентів, які прямо і/або опосередковано здійснюють трансдукцію сигналу, ініційованого PI3K, включаючи генерування другого месенджера, фосфотидилінозитол-3,4,5-трифосфату (PIP3) у плазматичній мембрані, активацію трансдукції сигналів гетеротриммерного G-білка і генерування інших других месенджерів, таких як цАМФ, DAG і IP3, які усі приводять до великого каскаду активації протеїнкінази (розглядається в Vanhaesebroeck, B. et al. (2001) Annu Rev Biochem. 70:535-602). Наприклад, PI3K- δ активується клітинними рецепторами через взаємодію між областями (p85)SH₂ регуляторної субодиниці PI3K, або через пряму взаємодію з RAS. PIP3, який продукується PI3K, активує ефекторні даунстрим шляхи через взаємодію з доменом, гомологічним плекстрину (PH), що містить ферменти (наприклад, PDK-1 і AKT[PKB]). (Fung-Leung WP. (2011) Cell Signal. 23(4):603-8). На відміну від PI3K- δ , PI3K- γ зв'язаний не з регуляторною субодиницею сімейства p85, а з

регуляторною субодиницею у сімействі p101. PI3K- γ зв'язаний з GPCRs і відповідальний за дуже швидко індукцію PIP3. PI3K- γ може бути також активований RAS.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів модуляції активності кінази PI3 (наприклад, селективної модуляції) шляхом контактування кінази з ефективною кількістю сполуки за винаходом або її фармацетично прийнятної форми (наприклад, фармацетично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацетичною композицією за винаходом. Модуляція може являти собою інгібування (наприклад, зниження) або активацію (наприклад, посилення) активності кінази. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази шляхом контактування кінази з ефективною кількістю сполуки за винаходом в розчині. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази шляхом контактування клітини, тканини, органа, які експресують цільову кіназу, зі сполукою за винаходом. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази в пацієнта шляхом введення пацієнту ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацетично прийнятної форми. У деяких варіантах здійснення активність кінази інгібується (наприклад, зменшується) на більше ніж приблизно 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% або 90%, при контакті зі сполукою за винаходом в порівнянні з активністю кінази без такого контакту. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази PI3 у пацієнта (включаючи ссавців, таких як людина) шляхом контактування пацієнта з кількістю сполуки за винаходом, достатньою, щоб інгібувати або зменшити активність кінази PI3 у вказаного пацієнта.

У деяких варіантах здійснення кіназа являє собою ліпідкіназу або протеїнкіназу. У деяких варіантах здійснення кіназа вибрана з кінази PI3, включаючи різні ізоформи, такі як PI3 кіназа α , PI3 кіназа β , PI3 кіназа γ , PI3 кіназа δ ; ДНК-PK; mTOR; Abl, VEGFR, рецептор Ephrin B4 (EphB4); рецепторна тирозинкіназа TEK (TIE2); FMS-зв'язана тирозинкіназа 3 (FLT-3); рецептор фактора росту тромбоцитів (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; рецептор епідермального фактора росту (EGFR); KIT; рецептор інсуліну (IR); і IGFR.

У рамках винаходу, "PI3K-опосередковане порушення" стосується захворювання або стану, що включає аберантний PI3K-опосередкований сигнальний шлях. В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування PI3K-опосередкованого порушення в пацієнта, що включає введення терапевтично ефективною кількістю сполуки за винаходом або її фармацетично прийнятної форми, або фармацетичної композиції за винаходом. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування PI3K- δ або PI3K- γ опосередкованого порушення в пацієнта, що включає введення терапевтично ефективною кількістю сполуки за винаходом або її фармацетично прийнятної форми або фармацетичної композиції за винаходом. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу інгібування щонайменше однієї з PI3K- δ і PI3K- γ , що включає контактування клітини, яка експресує PI3K in vitro або in vivo, з ефективною кількістю сполуки або композиції за винаходом. PI3Ks були зв'язані із широким діапазоном станів, включаючи імунітет, рак і тромбоз (розглядається в Vanhaesebroeck, B. et al. (2010) Current Topics in Microbiology and Immunology, DOI 10.1007/82_2010_65). Наприклад, Клас I PI3Ks, особливо PI3K- γ і PI3K- δ ізоформи, високо експресуються в лейкоцитах і були зв'язані з адаптивним і уродженим імунітетом; таким чином, ці PI3Ks, як вважається, є важливими медіаторами при запальних захворюваннях і гематологічних злоякісних подіях (розглядається в Harris, SJ et al. (2009) Curr Opin Investig Drugs 10(11):1151-62; Rommel C. et al. (2007) Nat Rev Immunol 7(3):191-201; Durand CA et al. (2009) J Immunol. 183(9):5673-84; Dil N, Marshall AJ. (2009) Mol Immunol. 46(10):1970-8; Al-Alwan MM et al. (2007) J Immunol. 178(4):2328-35; Zhang TT, et al. (2008) J Allergy Clin Immunol. 2008;122(4):811-819.e2; Srinivasan L, et al. (2009) Cell 139(3):573-86).

PI3K- γ являє собою Клас 1B PI3K, який асоціюється з адаптерними білками p101 і p84 (p87PIKAP) і канонічно сигналізує через GPCRs. Може відбуватися неканонічна активація через рецептори тирозин кінази і RAS. Активований PI3K- γ приводить до продукції PIP3, що служить місцем приєднання для даунстрим-ефекторних білків, включаючи AKT і BTK, приносячи ці ферменти до клітинної мембрани, де вони можуть бути активовані. Було зроблене припущення, що PI3K- γ виконує каркасну функцію і може сприяти активації RAS/MEK/ERK шляху. Взаємодія зі шляхом RAS пояснює дії, приписувані кіназі PI3K- γ у клітинах або у тварин. PI3K- γ важлива для функції множини імунних клітин і провідних шляхів. Хемокінні відповіді (включаючи IL-8, fMLP і C5a), приводячи до міграції нейтрофілів або моноцитів, залежать від PI3K- γ (HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation," Science 287:1049-1053 (2000); SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," Science 287:1040-1046 (2000); LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in

Chemoattractant-Mediated Signal Transduction,” *Science* 287:1046-1049 (2000)). Необхідність PI3K- γ -залежної міграції нейтрофілів демонструється нерозвитком артриту на моделі артриту з переливанням сироватки K/BXN у мишей з нокаутом по PI3K- γ (Randis et al., *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38(5), 1215-24). Так само в мишей не розвивається клітинне запалення і гіперреактивність дихальних шляхів в овальбумін-індукованій моделі астми (Takeda et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12). Миші з дефіцитом PI3K- γ також мають дефекти у функції Т-хелперних клітин. Т-клітинна продукція цитокіну і проліферація у відповідь на активацію знижуються, і залежний від Т-хелпера вірусний кліренс виявляється дефектним (Sasaki et al., *Science*, 2000, 287, 1040-46). Моделі залежного від Т-клітин запального захворювання, включаючи ЕАЕ, також не розвиваються в PI3K- γ дефіцитних мишей, і як дефект Т-клітинної активації, так і дефекти клітинної міграції можуть сприяти ефективності в цій моделі (Comerford, *PLOS One*, 2012, 7, e45095). Модель імквімодного псоріазу також використовувалася для демонстрації важливості PI3K- γ у запальній відповіді. Використовуючи PI3K- γ дефіцитних мишей у цій моделі, блокують акумуляцію $\gamma\delta$ Т-клітин у шкірі, а також дозрівання і міграція дендритних клітин (ROLLER et al., “Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis,” *J. Immunol.* 189:4612-4620 (2012)). Роль PI3K- γ у клітинному трафіку може також бути продемонстрована в моделях онкології, де запалення пухлини важливо для росту і метастазування ракових утворень. У моделі Lewis Lung Carcinoma активація, міграція і диференціювання моноцитів у пухлинах виявляються дефектними. Цей дефект приводить до скорочення росту пухлини і збільшення виживання в PI3K- γ дефіцитних мишей (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-27) або при лікуванні інгібіторами, націленими на PI3K- γ . При раку підшлункової залози PI3K- γ може патологічно експресуватися, і при цьому раку у формі солідної пухлини або інших, де PI3K- γ відіграє функціональну роль, інгібування PI3K- γ може бути корисним. Інгібування PI3K- γ демонструє потенційну прийнятність для лікування гематологічних злоякісних порушень. У моделі Т-ALL, яка використовує спрямовуваний Т-клітинами нокаут, Р-Тен, PI3K- δ і PI3K- γ обоє важливі для адекватного розвитку захворювання, як показує генетична делеція обох генів (Subramaniam et al. *Cancer Cell* 21, 459-472, 2012). Крім того, у цій моделі TALL, лікування з використанням інгібітору у формі малої молекули обох кіназ приводить до збільшення виживання цих мишей. У CLL, мережа хемокінів підтримує псевдофолікулярне мікросередовище, що включає клітини-няньки, клітини стромы і Т-хелперні клітини. Ролі PI3K- γ у нормальній трансдукції сигналів хемокінів і біології Т-клітин припускають цінність інгібування цієї мішені в CLL (BURGER, “Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia,” *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012)). Відповідно, інгібітори PI3K- γ терапевтично цікаві для захворювань імунної системи, де клітинний трафік і функція Т-клітин або мієлоїдних клітин є важливими. В онкології мішенями можуть служити солідні пухлини, що залежать від запалення пухлини, або пухлини з високими рівнями експресії PI3K- γ . Для гематологічних ракових утворень спеціальна роль для PI3K- γ і PI3K- δ ізоформ у TALL і потенційно в CLL дає підставу розглядати ці PI3Ks як мішені при цих захворюваннях.

Не обмежуючись особливою теорією, було показано, що PI3K- γ відіграє роль, серед іншого, у запаленні, артриті, астмі, алергії, множинному склерозі (MS) і раку (наприклад, Ruckle et al., *Nature Rev., Drug Discovery*, 2006, 5, 903-18; Schmid et al., “Myeloid cells in tumor inflammation,” *Vascular Cell*, 2012, doi:10.1186/2045-824X-4-14). Наприклад, PI3K- γ функціонує у множині сигнальних шляхів, які беруть участь в активації і міграції лейкоцитів. Було показано, що PI3K- γ стимулював примування і виживання аутореактивних CD4⁺ Т-клітин під час експериментального аутоімунного енцефаломієліта (ЕАЕ), моделі для MS. Було показано, що коли його уводять від початку ЕАЕ, інгібітор PI3K- γ викликає інгібування і лікування клінічного захворювання і скорочення демієлінізації і клітинної патології в центральній нервовій системі (Comerford et al., *PLOS One*, 2012, 7, e45095). PI3K- γ також регулює розвиток тимоцитів, активацію Т-клітин, міграцію нейтрофілів і окиснювальний вибух (Sasaki et al., *Science*, 2000, 287, 1040-46). Крім того, показано, що алергійна гіперреактивність дихальних шляхів, запалення і ремоделювання не розвиваються в мишей з PI3K- γ дефіцитом (Takeda et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12). Було показано, що PI3K- γ необхідно для хемоатрактант-індукованої продукції фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфату і відіграє важливу роль у хемоатрактант-індукованій продукції супероксиду і хемотаксисі в нейтрофілах миші й у продукції незалежних від Т-клітин антигенспецифічних антитіл, які складаються з легкого ланцюга імуноглобуліну λ (Li et al., *Science*, 2000, 287, 1046-49). Повідомлялося, що PI3K- γ є критичною сигнальною молекулою, необхідною для акумуляції макрофагів при запаленні (Hirsch et al., *Science*, 2000, 287, 1049-53). При ракових утвореннях фармакологічна або генетична блокада p110 γ придушує запалення,

ріст і метастаз імплантованих і спонтанних пухлин, що дозволяє припустити, що PI3K- γ може бути важливою терапевтичною мішенню в онкології (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-27). Наприклад, показано, що PI3K- γ демонструє специфічну до пухлини високу акумуляцію в протоковій аденокарциномі підшлункової залози (PDAC) у людини, показуючи роль PI3K- γ при раку підшлункової залози (Edling et al., *Human Cancer Biology*, 2010, 16(2), 4928-37).

PI3K- δ відіграє роль у погіршеннях трансдукції сигналів і розвитку В-клітин, продукції антитіл, Т-клітинній функції, диференціюванні Th1 і Th₂ і дегрануляції тучних клітин і базофілів. Поза зв'язком з особливою теорією, PI3K- γ відіграє роль у Т-клітинній функції, рекрутуванні нейтрофілів і макрофагів, активації макрофагів, окиснювальному вибуху нейтрофілів і міграції дендритних клітин. Інгібування PI3K- δ і/або PI3K- γ ізоформ може приводити до ефективності проти запалення і раку, наприклад, на моделях артриту, астми, множинного склерозу (MS) і пухлини. Наприклад, дефіцит у PI3K- δ і/або PI3K- γ може приводити до ефективності на моделі артриту K/BxN (Kyburz et al., *Springer Semin. Immunopathology*, 2003, 25, 79-90) або моделі артриту з переливанням сироватки K/BxN (Randis et al., *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38(5), 1215-24), де показано, що впізнавання імунних комплексів залежить і від PI3K- δ і від PI3K- γ , тоді як міграція клітин залежить від PI3K- γ . Дефіцит PI3K- δ або PI3K- γ може також приводити до ефективності на моделі овальбумін-індукованої алергійної астми (OVA) у мишей (Lee et al., *FASEB J.*, 2006, 20, 455-65; Takeda et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123, 805-12), де показано, що інгібування або PI3K- δ , або PI3K- γ інгібує овальбумін-індуковану інфільтрацію легені і поліпшує реактивність дихальних шляхів. Дефіцит PI3K- δ або PI3K- γ може також приводити до ефективності при мишачому експериментальному аутоімунному енцефаломієліті (модель для MS), де показано, що делеція PI3K- γ може забезпечити кращу ефективність у порівнянні з делецією PI3K- δ (Haylock-Jacob et al., *J. Autoimmunity*, 2011, 36, 278-87; Comerford et al., *PLOS One*, 2012, 7, e45095), включаючи скорочення індукованої рецептором Т-клітин активації CD4⁺ Т-клітин, інфільтрації лейкоцитів і реакції Th1/Th17 і міграції дендритних клітин (Comerford, *PLOS One*, 2012, 7, e45095). Крім того, інгібування PI3K- γ може також приводити до зниження запалення і росту пухлини (наприклад, модель раку легені Льюїса, Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19(6), 715-27). Делеція PI3K- γ у комбінації з делецією PI3K- δ приводить до збільшеного виживання при Т-клітинному гострому лімфобластному (Т-ALL) лейкозі (Subramaniam et al., *Cancer Cell*, 2012, 21, 459-72). Інгібітори PI3K- δ і PI3K- γ , як також було показано, ефективні в PTEN-делетованій лінії клітин Т-ALL (MOLT-4). Під час відсутності функції супресора пухлини фосфатази PTEN, PI3K- δ або PI3K- γ індивідуально може підтримувати розвиток лейкозу, тоді як деактивація обох ізоформ придушує формування пухлини. Таким чином, інгібітори PI3K- δ і/або PI3K- γ можуть бути корисними в лікуванні запалення, такого як артрит, алергічна астма і MS; і в лікуванні раку, наприклад, унаслідок таких ефектів як скорочення асоційованого із солідною пухлиною запалення, ангиогенезу і розвитку пухлини.

Важливість PI3K- δ у розвитку і функції В-клітин підтверджується дослідженнями інгібітору і генетичних моделей. PI3K- δ є важливим медіатором трансдукції сигналів В-клітинного рецептора (BCR) і знаходиться вище AKT, потоку кальцію, PLC γ , MAP-кінази, P70S6k і активації FOXO3a. PI3K- δ також важливий у IL4R, S1P і трансдукції сигналів CXCR⁵, і, як було показано, модулює відповіді на толл-подібні рецептори 4 і 9. Інгібітори PI3K- δ показали важливість PI3K- δ у розвитку В-клітин (клітини маргінальної зони і клітини B1), активації В-клітин, хемотаксису, міграції і хоумінгу до лімфоїдної тканини, і в контролі переключення класу імуноглобуліну, що приводить до продукції IgE. Clayton E et al. (2002) *J Exp Med*. 196(6):753-63; Bilancio A, et al. (2006) *Blood* 107(2):642-50; Okkenhaug K. et al. (2002) *Science* 297(5583):1031-4; Al-Alwan MM et al. (2007) *J Immunol*. 178(4):2328-35; Zhang TT, et al. (2008) *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):811-819.e2; Srinivasan L, et al. (2009) *Cell* 139(3):573-86).

Було продемонстровано, що в Т-клітинах PI3K- δ відіграє роль у трансдукції сигналів Т-клітинного рецептора і цитокіну, і знаходиться вище AKT, PLC γ і GSK3b. У мишей з делецією PI3K- δ або активацією kinase-dead, або в дослідженнях інгібітору, дефекти Т-клітин, включаючи проліферацію, активацію і диференціювання, приводить до зниженої відповіді Т-хелперних клітин 2 (Th₂), специфічних до Т-клітин дефектів пам'яті (скорочення DTH), дефекти в антигензалежному клітинному трафіку і дефекти в хемотаксисі/міграції до хемокинів (наприклад, S1P, CCR7, CD62L). (Garçon F. et al. (2008) *Blood* 111(3):1464-71; Okkenhaug K et al. (2006). *J Immunol*. 177(8):5122-8; Soond DR, et al. (2010) *Blood* 115(11):2203-13; Reif K, (2004). *J Immunol*. 2004;173(4):2236-40; Ji H. et al. (2007) *Blood* 110(8):2940-7; Webb LM, et al. (2005) *J Immunol*. 175(5):2783-7; Liu D, et al. (2010) *J Immunol*. 184(6):3098-105; Haylock-Jacobs S, et al. (2011) *J Autoimmun*. 2011;36(3-4):278-87; Jarmin SJ, et al. (2008) *J Clin Invest*. 118(3):1154-64).

Численні публікації підтверджують ролі PI3K- δ і PI3K- γ у диференціюванні, підтримці й активації імунітетів і злоскісних клітин, як описано детальніше тут.

PI3K- δ і PI3K- γ ізоформи вибірково експресуються в лейкоцитах, де вони відіграють різні і які не накладаються ролі у розвитку і функції імунітетів. Див., наприклад, PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies," *Front. Immunol.* 3:256 (2012); BUITENHUIS et al., "The role of the PI3k-PKB signaling module in regulation of hematopoiesis," *Cell Cycle* 8(4):560-566 (2009); HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Oncotarget* 2(10):737-738 (2011); HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000); LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000); SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000); CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem.* 55:8559-8581 (2012); MAXWELL et al., "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease," *J. Autoimmun.* 38:381-391 (2012); HAYLOCK-JACOBS et al., "PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation," *J. Autoimmun.* 36:278-287 (2011); SOOND et al., "PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans," *Blood* 115(11):2203-2213 (2010); ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis," *J. Immunol.* 189:4612-4620 (2012); CAMPS et al., "Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis," *Nat. Med.* 11(9):936-943 (2005). Як ключові ферменти в трансдукції сигналів лейкоцитів, PI3K- δ і PI3K- γ полегшують нормальне функціонування В-клітин, Т-клітин і мієлоїдних клітин, включаючи диференціювання, активацію і міграцію. Див., наприклад, HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Oncotarget* 2(10):737-738 (2011); CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem.* 55:8559-8581 (2012). Активність PI3K- δ або PI3K- γ важлива для доклінічних моделей аутоімунних захворювань і запальних захворювань. Див., наприклад, HIRSCH et al., "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000); LI et al., "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000); SASAKI et al., "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000); CUSHING et al., "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases," *J. Med. Chem.* 55:8559-8581 (2012); MAXWELL et al., "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease," *J. Autoimmun.* 38:381-391 (2012); HAYLOCK-JACOBS et al., "PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation," *J. Autoimmun.* 36:278-287 (2011); SOOND et al., "PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans," *Blood* 115(11):2203-2213 (2010); ROLLER et al., "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis," *J. Immunol.* 189:4612-4620 (2012); CAMPS et al., "Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis," *Nat. Med.* 11(9):936-943 (2005). З огляду на ключову роль PI3K- δ і PI3K- γ в імунній функції, інгібітори PI3K- δ і/або γ мають терапевтичний потенціал у імуніз'язаних запальних або неопластичних захворюваннях.

PI3K- δ і PI3K- γ займають центральне місце в рості і виживанні В- і Т-клітинних злоскісних процесів, і інгібування цих ізоформ може ефективно обмежити ці захворювання. Див., наприклад, SUBRAMANIAM et al., "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL," *Cancer Cell* 21:459-472 (2012); LANNUTTI et al., "CAL-101 a p110 δ selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability," *Blood* 117(2):591-594 (2011). PI3K- δ і PI3K- γ підтримують ріст і виживання деяких В-клітинних злоскісних утворень, опосередковуючи внутрішньоклітинну трансдукцію сигналів BCR і взаємодію між пухлинними клітинами і їхнім мікросередовищем. Див., наприклад, PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies," *Front. Immunol.* 3:256 (2012); HOELLENRIEGEL et al., "The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia," *Blood*

118(13):3603-3612 (2011); BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012). Збільшена трансдукція сигналів BCR являє собою центральний патологічний механізм В-клітинних злоякісних утворень, і активація PI3K є прямим наслідком активації шляху BCR. Див., наприклад, BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012); HERISHANU et al., "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- κ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia," *Blood* 117(2):563-574 (2011); DAVIS et al., "Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma," *Nature* 463:88-92 (2010); PIGHI et al., "Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling," *Cell Oncol. (Dordr)* 34(2):141-153 (2011); RIZZATTI et al., "Gene expression profiling of mantle cell lymphoma cells reveals aberrant expression of genes from the PI3K-AKT, WNT and TGF β signaling pathways," *Brit. J. Haematol.* 130:516-526 (2005); MARTINEZ et al., "The Molecular Signature of Mantle Cell Lymphoma Reveals Multiple Signals Favoring Cell Survival," *Cancer Res.* 63:8226-8232 (2003). Взаємодії між злоякісними В-клітинами і підтримуючими клітинами (наприклад, клітини стромы, клітини-няньки) у мікросередовищі пухлини важливі для виживання, проліферації, хоумінгу і затримки в тканині пухлинних клітин. Див., наприклад, BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33 (2012); HERISHANU et al., "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- κ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia," *Blood* 117(2):563-574 (2011); KURTOVA et al., "Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance," *Blood* 114(20): 4441-4450 (2009); BURGER et al., "High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurse-like cell cocultures and after BCR stimulation," *Blood* 113(13) 3050-3058 (2009); QUIROGA et al., "B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with a novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R⁴06," *Blood* 114(5):1029-1037 (2009). Інгібування PI3K- δ , γ інгібітором у деяких злоякісних В-клітинах може блокувати BCR-опосередковану внутрішньоклітинну трансдукцію сигналів виживання, а також ключові взаємодії з їхнім мікросередовищем, які важливі для їхнього росту.

PI3K- δ і PI3K- γ також відіграють пряму роль у виживанні і проліферації деяких Т-клітинних злоякісних утворень. Див., наприклад, SUBRAMANIAM et al., "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL," *Cancer Cell* 21:459-472 (2012). Аберантна активність PI3K- δ і PI3K- γ забезпечує сигнали, необхідні для розвитку і росту деяких Т-клітинних злоякісних утворень. У той час як BTK експресується у В-клітинах, він не експресується в Т-клітинах, і тому BTK не є життєздатною мішенню лікування Т-клітинних злоякісних утворень. Див., наприклад, NISITANI et al., "Posttranscriptional regulation of Bruton's tyrosine kinase expression in antigen receptor-stimulated splenic B cells," *PNAS* 97(6):2737-2742 (2000); DE WEERS et al., "The Bruton's tyrosine kinase gene is expressed throughout B cell differentiation, from early precursor B cell stages preceding immunoglobulin gene rearrangement up to mature B cell stages," *Eur. J. Immunol.* 23:3109-3114 (1993); SMITH et al., "Expression of Bruton's Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase Gene, BTK, Is Selectively Down-Regulated in T Lymphocytes and Plasma Cells," *J. Immunol.* 152:557-565 (1994). Інгібітори PI3K- δ і/або γ можуть мати унікальний терапевтичний потенціал у Т-клітинних злоякісних утвореннях.

У нейтрофілах, PI3K- δ , поряд з PI3K- γ , сприяють відповідям на імунні комплекси, трансдукції сигналів FC γ RII, включаючи міграцію і респіраторний вибух нейтрофілів. Людські нейтрофіли переносять швидку індукцію PIP3 у відповідь на рецептор пептиду формілу (FMLP) або компонент комплементу C5a (C5a) PI3K- γ залежним чином, з наступним більш довгим періодом продукції PIP3, який є PI3K- δ -залежним і важливий для респіраторного вибуху. Відповіді на імунні комплекси сприяють PI3K- δ , PI3K- γ і PI3K- β , і він є важливим медіатором ушкодження тканини в моделях аутоімунного захворювання (Randis TM et al. (2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24; Pinho V, (2007) *J Immunol.* 179(11):7891-8; Sadhu C. et al. (2003) *J Immunol.* 170(5):2647-54; Condcliffe AM et al. (2005) *Blood* 106(4):1432-40). Повідомлялося, що у визначених аутоімунних захворюваннях може брати участь переважна активація PI3K- β (Kulkarni et al., *Immunology* (2011) 4(168) ra23: 1-11). Також повідомлялося, що миші з дефіцитом PI3K- β були високо захищені в Fc γ R-залежній моделі індукovanого аутоантитілами утворення шкірних пухирів і частково захищені в Fc γ R-залежній моделі запального артриту, тоді як комбінований дефіцит PI3K- β і PI3K- δ приводить до майже повного захисту при запальному артриті (id).

У макрофагах, зібраних від пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень (COPD), глюкокортикоїдна реактивність може бути відновлена обробкою клітин інгібіторами PI3K- δ . Макрофаги також використовують PI3K- δ і PI3K- γ для відповідей на імунні комплекси через феномен Артюса (трансдукція сигналів FC γ R і C5a) (Randis TM, et al. (2008) Eur J Immunol. 38(5):1215-24; Marwick JA et al. (2009) Am J Respir Crit Care Med. 179(7):542-8; Konrad S, et al. (2008) J Biol Chem. 283(48):33296-303).

У тучних клітинах залежна від фактора стовбурових клітин (SCF) і IL3 проліферація, диференціювання і функція є PI3K- δ залежною, як хемотаксис. Поперечне зшивання алерген/IgE, здійснюване FC γ R1, що приводить до вивільнення цитокіну і дегрануляції тучних клітин, сильно інгібується обробкою інгібіторами PI3K- δ , що дозволяє припустити роль PI3K- δ в алергійному захворюванні (Ali K et al. (2004) Nature 431(7011):1007-11; Lee KS, et al. (2006) FASEB J. 20(3):455-65; Kim MS, et al. (2008) Trends Immunol. 29(10):493-501).

Клітини-природні кілери (NK) залежать як від PI3K- δ , так і від PI3K- γ для ефективної міграції до хемокінів, включаючи CXCL10, CCL3, S1P і CXCL12, або у відповідь на ЛПС в очередині (Guo H, et al. (2008) J Exp Med. 205(10):2419-35; Tassi I, et al. (2007) Immunity 27(2):214-27; Saudemont A, (2009) Proc Natl Acad Sci U S A. 106(14):5795-800; Kim N, et al. (2007) Blood 110(9):3202-8).

Ролі PI3K- δ і PI3K- γ у диференціюванні, підтримці й активації імуніцитів підтверджують роль цих ферментів при запальних захворюваннях у діапазоні від аутоімунних захворювань (наприклад, ревматоїдний артрит, множинний склероз) до алергійних запальних захворювань, таких як астма, і запального респіраторного захворювання, такого як хронічна обструктивна хвороба легень. Численні дані доступні на моделях піддослідних тварин або можуть бути оцінені з використанням відомих у даній галузі техніки моделей тварин. У варіанті здійснення, тут описаний спосіб лікування запальних захворювань у діапазоні від аутоімунних хвороб (наприклад, ревматоїдний артрит, множинний склероз) до алергійних запальних захворювань, таких як астма і хронічна обструктивна хвороба легень, з використанням сполуки, описаної тут.

Наприклад, було показано, що інгібітори PI3K- δ і/або - γ мають протизапальну активність у декількох аутоімунних моделях тварин для ревматоїдного артриту (Williams, O. et al. (2010) Chem Biol, 17(2):123-34; WO 2009/088986; WO 2009/088880; WO 2011/008302; кожне із джерел включене у даний опис шляхом посилання). PI3K- δ експресується в РА синовіальної тканини (особливо в синовіальному покриві, що містить подібні до фібробластів синовіоцити (FLS)), і було показано, що селективні PI3K- δ інгібітори були ефективними при інгібуванні росту і виживання синовіоцитів (Bartok et al. (2010) Arthritis Rheum 62 Suppl 10:362). Було показано, що деякі інгібітори PI3K- δ і - γ полегшували подагричні симптоми (наприклад, набряк суглобів, скорочення індукованих сироваткою рівнів колагену, скорочення патології і/або запалення суглобів) у відомих у даній галузі техніки моделях для РА, таких як індукований колагеном артрит і індукований ад'ювантом артрит (WO 2009/088986; WO2009/088880; WO 2011/008302; кожне із джерел включене у даний опис шляхом посилання).

Роль PI3K- δ була також показана на моделях залежної від Т-клітин відповіді, включаючи модель DTH. На мишачій експериментальній аутоімунній енцефаломієлітній (EAE) моделі множинного склерозу подвійні мутантні миші PI3K- γ/δ - виявляються резистентними. Інгібітори PI3K- δ , як також було показано, блокують індукцію захворювання EAE і розвиток клітин TH-17 як *in vitro*, так і *in vivo* (Haylock-Jacobs, S. et al. (2011) J. Autoimmunity 36(3-4):278-87).

Системний червоний вовчак (SLE) являє собою комплексне захворювання, що на різних стадіях вимагає поліклональної експансії Т і диференціювання клітин, В-клітин у плазматичні клітини, і уродженої імунної відповіді на молекули асоційованих з ендегенним ушкодженням молекулярних структур (DAMPs) і запальних відповідей на імунні комплекси через систему комплементу, а також рецептори Fc. Роль PI3K- δ і PI3K- γ разом у цих шляхах і типах клітин передбачає, що блокада інгібітором була б ефективною при цих захворюваннях. Роль PI3K при вовчаку також передбачена на двох генетичних моделях вовчака. Делеція фосфатази і гомолога тензину (PTEN) приводить до подібного до вовчака фенотипу, як і трансгенна активація Класу 1A PI3Ks, що включає PI3K- δ . Делеція PI3K- γ у трансгенним чином активованій моделі вовчака класу 1A є захисною, і обробка селективним інгібітором PI3K- γ у мишачій моделі вовчака MLR/lprg полегшує симптоми (Barber, DF et al. (2006) J. Immunol. 176(1): 589-93).

При алергійному захворюванні PI3K- δ , як було показано в генетичних моделях і за допомогою обробки інгібіторів, був важливий для активації тучних клітин у тесті пасивної шкірної анафілаксії (Ali K et al. (2008) J Immunol. 180(4):2538-44; Ali K, (2004) Nature 431(7011):1007-11). У пульмонарному вимірюванні відповіді на імунні комплекси (феномен Артюса) PI3K- δ нокаут є резистентним, показуючи дефект в активації макрофага і продукції C5a. Дослідження за допомогою нокауту і дослідження з інгібіторами як для PI3K- δ , так і для PI3K- γ підтверджують

роль обох цих ферментів у моделі овальбумін-індукованого алергійного запалення дихальних шляхів і гіперреактивності (Lee KS et al. (2006) *FASEB J.* 20(3):455-65). Скорочення інфільтрації еозинофілів, нейтрофілів і лімфоцитів, а також цитокінів TH₂ (IL4, IL5 і IL13) були помічені і з PI3K-δ селективними, і з подвійними інгібіторами PI3K-δ і PI3K-γ в овальбумін-індукованій моделі астми (Lee KS et al. (2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9).

Інгібування PI3K-δ і PI3K-γ може використовуватися в лікуванні COPD. У моделі COPD на обробленій димом миші PI3K-δ нокаут не розвиває індуковану димом глюкокортикоїдну резистентність, у той час як у мишей дикого типу і з PI3K-γ нокаутом вона розвивається. Склад подвійного інгібітору, що вводиться інгаляцією, PI3K-δ і PI3K-γ блокує запалення в моделях LPS або COPD, індукованої димом, як може бути виміряно нейтрофілією і глюкокортикоїдною резистентністю (Doukas J, et al. (2009) *J Pharmacol Exp Ther.* 328(3):758-65).

PI3Ks Класу I, особливо PI3K-δ і PI3K-γ ізоформи, також пов'язані з раковими захворюваннями (розглянуто, наприклад, у Vogt, PK et al. (2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:79-104; Fresno Vara, JA et al. (2004) *Cancer Treat Rev.* 30(2):193-204; Zhao, L and Vogt, PK. (2008) *Oncogene* 27(41):5486-96). Було показано, що інгібітори PI3K, наприклад, PI3K-δ і/або PI3K-γ, мають протиракову активність (наприклад, Courtney, KD et al. (2010) *J Clin Oncol.* 28(6):1075-1083; Markman, B et al. (2010) *Ann Oncol.* 21(4):683-91; Kong, D and Yamori, T (2009) *Curr Med Chem.* 16(22):2839-54; Jimeno, A et al. (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (suppl; abstr 3542); Flinn, IW et al. (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (suppl; abstr 3543); Shapiro, G et al. (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (suppl; abstr 3500); Wagner, AJ et al. (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (suppl; abstr 3501); Vogt, PK et al. (2006) *Virology* 344(1):131-8; Ward, S et al. (2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13; WO 2011/041399; US 2010/0029693; US 2010/0305096; US 2010/0305084; кожне із джерел включене у даний опис шляхом посилання).

В одному варіанті здійснення тут описаний спосіб лікування раку. В одному варіанті здійснення, винахід стосується способу лікування гематологічного раку, що включає введення пацієнту фармацетично ефективної кількості сполуки за винаходом. В одному варіанті здійснення, винахід стосується способу лікування солідної пухлини, що включає введення пацієнту фармацетично ефективної кількості сполуки за винаходом. Типи раку, що можуть бути піддані лікуванню інгібітором PI3K (зокрема, PI3K-δ і/або PI3K-γ) включають, наприклад, лейкоз, хронічний лімфолейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз (наприклад, Salmena, L et al. (2008) *Cell* 133:403-414; Chapuis, N et al. (2010) *Clin Cancer Res.* 16(22):5424-35; Khwaja, A (2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:169-88); лімфому, наприклад, неходжкінську лімфому (наприклад, Salmena, L et al. (2008) *Cell* 133:403-414); рак легень, наприклад, недрібноклітинний рак легень, дрібноклітинний рак легень (наприклад, Herrera, VA et al. (2011) *Anticancer Res.* 31(3):849-54); меланому (наприклад, Haluska, F et al. (2007) *Semin Oncol.* 34(6):546-54); рак передміхурової залози (наприклад, Sarker, D et al. (2009) *Clin Cancer Res.* 15(15):4799-805); гліобластому (наприклад, Chen, JS et al. (2008) *Mol Cancer Ther.* 7:841-850); рак ендометрія (наприклад, Bansal, N et al. (2009) *Cancer Control.* 16(1):8-13); рак підшлункової залози (наприклад, Furukawa, T (2008) *J Gastroenterol.* 43(12):905-11); нирково-клітинний рак (наприклад, Porta, C and Figlin, RA (2009) *J Urol.* 182(6):2569-77); рак ободової і прямої кишки (наприклад, Saif, MW and Chu, E (2010) *Cancer J.* 16(3):196-201); рак молочної залози (наприклад, Torbett, NE et al. (2008) *Biochem J.* 415:97-100); рак щитоподібної залози (наприклад, Brzezianska, E and Pastuszak-Lewandoska, D (2011) *Front Biosci.* 16:422-39); і рак яєчника (наприклад, Mazzeletti, M and Brogini, M (2010) *Curr Med Chem.* 17(36):4433-47).

Численні публікації підтверджують роль PI3K-δ і PI3K-γ у лікуванні гематологічних ракових захворювань. PI3K-δ і PI3K-γ високо експресуються в компартементі гема і солідних пухлинах, включаючи пухлини передміхурової залози, молочної залози і гліобластому (Chen J.S. et al. (2008) *Mol Cancer Ther.* 7(4):841-50; Ikeda H. et al. (2010) *Blood* 116(9):1460-8).

При гематологічних ракових захворюваннях, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз (AML), множинну мієлому (MM) і хронічний лімфолейкоз (CLL), суперекспресія і конститутивна активація PI3K-δ підтверджують модель, що інгібування PI3K-δ може мати терапевтичне значення Billottet C, et al. (2006) *Oncogene* 25(50):6648-59; Billottet C, et al. (2009) *Cancer Res.* 69(3):1027-36; Meadows, SA, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL; Ikeda H, et al. (2010) *Blood* 116(9):1460-8; Herman SE et al. (2010) *Blood* 116(12):2078-88; Herman SE et al. (2011). *Blood* 117(16):4323-7.

В одному варіанті здійснення тут описаний спосіб лікування гематологічних ракових захворювань, включаючи, але не обмежуючись ними, гострий мієлоїдний лейкоз (AML), множинну мієлому (MM) і хронічний лімфолейкоз (CLL).

PI3K-δ інгібітор (CAL-101) оцінювали у випробуваннях у фазі 1 на пацієнтах з гематологічними злоякісними процесами, і він показав активність при CLL у пацієнтів з поганими

прогностичними характеристиками. При CLL інгібування PI3K- δ не тільки впливає безпосередньо на пухлинні клітини, але також впливає на здатність пухлинних клітин взаємодіяти з їхнім мікросередовищем. Це мікросередовище включає контакт із клітинами строми, Т-клітинами, клітинами-няньками, а також іншими пухлинними клітинами, і фактори з цих клітин. CAL-101 придушує експресію стромальних і Т-клітинних факторів включаючи, CCL3, CCL4, і CXCL13, а також здатність пухлинних клітин CLL відповідати на ці фактори. Лікування CAL-101 у пацієнтів з CLL викликає швидке скорочення лімфатичних вузлів і перерозподіл лімфоцитів у кровотоці і впливає на тонічні сигнали виживання через BCR, приводячи до зниженої життєздатності клітин і посиленню апоптозу. Монотерапія CAL-101 була також активна при клітинній лімфомі мантиї і рефрактерній неходжкінській лімфомі (Furman, RR, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL; Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL; Webb, HK, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL; Meadows, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL; Kahl, B, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL; Lannutti BJ, et al. (2011) Blood 117(2):591-4).

Інгібітори PI3K- δ показали активність проти PI3K- δ позитивних гліом in vitro (Kashishian A, et al. Постер, представлений на: The American Association of Cancer Research 102-я Щорічна зустріч; 2-6 квітня 2011; Орландо, Флорида). PI3K- δ є ізоформою PI3K, що звичайно активована при пухлинах, де супресор пухлини PTEN мутований (Ward S, et al. (2003) Chem Biol. 10(3):207-13). У цій субпопуляції пухлин лікування інгібітором PI3K- δ , індивідуально або в комбінації з цитотоксичним агентом, може бути ефективним.

Інший механізм, яким PI3K- δ інгібітори чинять ефект при солідних пухлинах, включає взаємодію пухлинних клітин з їх мікросередовищем. PI3K- δ , PI3K- γ і PI3K- β експресуються в імуніцитах, які інфільтрували пухлини, включаючи проникаючі в пухлину лімфоцити, макрофаги і нейтрофіли. Інгібітори PI3K- δ можуть модифікувати функцію цих зв'язаних з пухлиною імуніцитів і те, як вони відповідають на сигнали від строми, пухлини й один одного, і таким чином, впливають на пухлинні клітини і метастаз (Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 грудня 2010; Орландо, Флорида).

PI3K- δ також експресується в ендотеліальних клітинах. Було показано, що пухлини в мишей, оброблених селективними інгібіторами PI3K- δ , легше знищуються радіаційною терапією. У тому ж самому дослідженні формування капілярної мережі погіршувалося інгібітором PI3K, і постулюється, що цей дефект сприяє кращому знищенню опроміненням. Інгібітори PI3K- δ можуть впливати на шлях, яким пухлини взаємодіють зі своїм мікросередовищем, включаючи клітини строми, імуніцити і ендотеліальні клітини, і можуть бути терапевтичними засобами або самостійно, або разом з іншою терапією (Meadows, SA, et al. Доповідь, представлена на: 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 грудня 2010; Орландо, Флорида; Geng L, et al. (2004) Cancer Res. 64(14):4893-9).

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або профілактики раку або такого захворювання, як гематологічне злоякісного утворення, або визначеного типу або підтипу раку або захворювання, такого як визначений тип або підтип гематологічного злоякісного утворення, селективним інгібітором PI3K- γ , у якому несприятливі ефекти, пов'язані з введенням інгібіторів для іншої ізоформи (інших ізоформ) PI3K (наприклад, PI3K- α і/або PI3K- β), зменшені. В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або профілактики раку або захворювання, такого як гематологічне злоякісне утворення, або визначеного типу або підтипу раку або захворювання, такого як визначений тип або підтип гематологічного злоякісного утворення, селективним інгібітором PI3K- γ у більш низькій (наприклад, приблизно на 10%, приблизно на 20%, приблизно на 30%, приблизно на 40%, приблизно на 50%, приблизно на 60 %, приблизно на 70% або приблизно на 80%) дозі в порівнянні з лікуванням неселективним або менш селективним інгібітором PI3K- γ (наприклад, інгібітори PI3K α , β , δ , і γ).

Про роль PI3K- γ шляху в промотуванні трафіку мієлоїдних клітин до пухлин і ролі блокади p100 γ у супресії запалення і росту пухлини при раку молочної залози, раку підшлункової залози і раку легень повідомлялося, наприклад, у Schmid et al. (2011) Cancer Cell 19, 715-727, що повністю включений у даний опис шляхом посилання. В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або профілактики раку підшлункової залози інгібітором PI3K. В іншому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або профілактики раку молочної залози інгібітором PI3K. У ще одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або профілактики раку легень інгібітором PI3K. В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K- δ , селективний або неселективний у порівнянні з однією або

більше інших ізоформ PI3K. В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою селективний інгібітор PI3K- δ .

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або порушення захворювання, описаного тут, що включає введення сполуки за винаходом, наприклад, селективного інгібітору PI3K γ , селективного інгібітору PI3K δ або подвійний інгібітори PI3K γ/δ . Не будучи обмеженим особою теорією, у деяких варіантах здійснення, селективне інгібування ізоформи PI3K- δ може забезпечити режим лікування, де несприятливі ефекти, пов'язані з уведенням неселективного інгібітору PI3K, мінімізовані або зменшені. Не будучи обмеженим особою теорією, у деяких варіантах здійснення, селективне інгібування ізоформи PI3K- δ може забезпечити режим лікування, де несприятливі ефекти, пов'язані з уведенням неселективного інгібітору PI3K, мінімізовані або зменшені. Не будучи обмеженим особою теорією, α або β PI3K.

В одному варіанті здійснення несприятливий ефект являє собою гіперглікемію. В іншому варіанті здійснення несприятливий ефект являє собою висипання. В іншому варіанті здійснення несприятливий ефект являє собою знижену чоловіча фертильність, що може бути наслідком інгібування β ізоформи PI3K (див., наприклад, Ciraolo et al., *Molecular Biology of the Cell*, 21: 704-711 (2010)). В іншому варіанті здійснення несприятливий ефект являє собою тестикулярну токсичність, що може бути наслідком інгібування PI3K- β (див., наприклад, Wisler et al., *Amgen SOT*, Abstract ID # 2334 (2012)). В іншому варіанті здійснення несприятливий ефект являє собою ембріональну летальність (див., наприклад, Bi et al., *J Biol Chem*, 274: 10963-10968 (1999)). В іншому варіанті здійснення несприятливий ефект являє собою порушену агрегацію тромбоцитів (див., наприклад, Kulkarni et al., *Science*, 287: 1049-1053 (2000)). В іншому варіанті здійснення несприятливий ефект являє собою функціонально дефектний нейтрофіл (там же).

У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K- γ селективно модулює гамма ізоформу фосфатидил інозитол-3 кінази (кіназа PI3). В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K- δ селективно інгібує гамма ізоформу в порівнянні з альфа, бета або дельта ізоформою. В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K- γ селективно інгібує гамма ізоформу в порівнянні з бета або альфа ізоформою. В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K- γ селективно інгібує гамма ізоформу в порівнянні з альфа, бета і дельта ізоформами. В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K- γ селективно інгібує гамма ізоформу в порівнянні з бета й альфа ізоформами. В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K- γ селективно інгібує гамма ізоформу в порівнянні з альфа і бета ізоформами, але не дельта ізоформою. Як необмежувальний приклад відношення селективності може бути більше ніж приблизно в 10 разів, більше ніж приблизно в 50 разів, більше ніж приблизно в 100 разів, більше ніж приблизно в 200 разів, більше ніж приблизно в 400 разів, більше ніж приблизно в 600 разів, більше ніж приблизно в 800 разів, більше ніж приблизно в 1000 разів, більше ніж приблизно в 1500 разів, більше ніж приблизно в 2000 разів, більше ніж приблизно в 5000 разів, більше ніж приблизно в 10000 разів або більше ніж приблизно в 20000 разів, де селективність може бути виміряна, серед інших засобів, відношенням значень IC_{50} . В одному варіанті здійснення селективність гамма ізоформи PI3K у порівнянні з іншою ізоформою PI3K вимірюють відношенням величини IC_{50} проти іншої ізоформи PI3K до величини IC_{50} проти гамма ізоформи PI3K. У деяких варіантах здійснення активність IC_{50} сполуки, як розкрито тут, відносно гамма ізоформи кінази PI3 може бути менше ніж приблизно 1000 нМ, менше ніж приблизно 100 нМ, менше ніж приблизно 10 нМ або менше ніж приблизно 1 нМ. Наприклад, сполука, що селективно інгібує одну ізоформу PI3K у порівнянні з іншою ізоформою PI3K, має активність щонайменше 2X проти першої ізоформи відносно активності сполуки проти другої ізоформи (наприклад, щонайменше приблизно 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X або 1000X).

В інших варіантах здійснення інгібування PI3K (такої як PI3K- δ і/або PI3K- γ) може використовуватися для лікування психоневрологічного розладу, наприклад, аутоімунного захворювання мозку. Інфекційні й імунні фактори беруть участь у патогенезі декількох психоневрологічних розладів, включаючи, але не обмежуючись ними, хорею Сиденхема (SC) (Garvey, M.A. et al. (2005) *J. Child Neurol.* 20:424-429), Синдром Туретта (TS), обсессивно-компульсивний розлад (OCD) (Asbahr, F.R. et al. (1998) *Am. J. Psychiatry* 155:1122-1124), порушення, пов'язане з дефіцитом уваги/гіперактивністю (AD/HD) (Hirschtritt, M.E. et al. (2008) *Child Neuropsychol.* 1:1-16; Peterson, B.S. et al. (2000) *Arch. Gen. Psychiatry* 57:364-372), нервову анорексію (Sokol, M.S. (2000) *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 10:133-145; Sokol, M.S. et al. (2002) *Am. J. Psychiatry* 159:1430-1432), депресію (Leslie, D.L. et al. (2008) *J. Am. Acad. Child*

Adolesc. Psychiatry 47:1166-1172), і розладу аутистичного спектра (ASD) (Hollander, E. et al. (1999) Am. J. Psychiatry 156:317-320; Margutti, P. et al. (2006) Curr. Neurovasc. Res. 3:149-157). Підгрупа дитячих obsесивно-компульсивних розладів і тикових розладів була згрупована як Педіатричні Аутоімунні Психоневрологічні Порушення, Пов'язані зі Стрептококами (PANDAS). Розлади PANDAS являють собою приклад порушень, де початку і загостренню психоневрологічних симптомів передують стрептококова інфекція (Kurlan, R., Kaplan, E.L. (2004) Pediatrics 113:883-886; Garvey, M.A. et al. (1998) J. Clin. Neurol. 13:413-423). Багато розладів PANDAS мають спільний механізм, що впливає з гуморальних імунних відповідей проти зв'язаних зі стрептококами епітопів, таких як GlcNAc, що робить неврологічні впливи (Kirvan, C.A. et al. (2006) J. Neuroimmunol. 179:173-179). Аутоантитіла, що розпізнають епітопи центральної нервової системи (ЦНС), також виявлені в сироватці більшості пацієнтів PANDAS (Yaddanapudi, K. et al. (2010) Mol. Psychiatry 15:712-726). Таким чином, деякі психоневрологічні розлади були пов'язані з імунними й аутоімунними компонентами, роблячи їхній прийнятними для лікування, що включають інгібування PI3K- δ і/або PI3K- γ .

У деяких варіантах здійснення, описаний спосіб лікування (наприклад, ослаблення або полегшення одного або більше симптомів) психоневрологічного розладу, (наприклад, аутоімунного захворювання мозку) з використанням інгібітору PI3K- δ і/або PI3K- γ , індивідуально або в комбінованій терапії. Наприклад, один або більше інгібіторів PI3K- δ і/або PI3K- γ , описаних тут, можуть використовуватися індивідуально або в комбінації з будь-яким прийнятним терапевтичним агентом і/або методиками, наприклад, харчовою добавкою, для лікування психоневрологічних розладів. Приклади психоневрологічних розладів, що можуть піддаватися лікуванню інгібіторами PI3K- δ і/або PI3K- γ , описаними тут, включають, але не обмежені ними, розлади PANDAS, хорею Сиденхема, синдром Туретта, obsесивно-компульсивний розлад, розлад, пов'язаний з дефіцитом уваги/гіперактивністю, нервову анорексію, депресію і розлади аутистичного спектра. Первазивний розлад розвитку (PDD) являє собою зразковий клас розладів аутистичного спектра, що включає аутичний розлад, розлад Аспергера, дезінтегративний розлад дитячого віку (CDD), розлад Ретта і PDD-не уточнений (PDD-NOS). Моделі тварин для оцінки активності інгібітору PI3K- δ і/або PI3K- γ відомі в даній галузі техніки. Наприклад, мишача модель розладів PANDAS описана, наприклад, Yaddanapudi, K. et al. (2010) вище; і Hoffman, K.I. et al. (2004) J. Neurosci. 24:1780-1791.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування ревматоїдного артриту або астми в пацієнта, або ослаблення пов'язаного з ревматоїдним артритом симптому або пов'язаного з астмою симптому в пацієнта, що включає введення пацієнту ефективної кількості інгібітору PI3K- γ , у якому один або більше несприятливих ефектів, пов'язаних із введенням інгібіторів для однієї або більше інших ізоформ PI3K, зменшений. В одному варіанті здійснення одна або більше інших ізоформ PI3K являють собою PI3K- δ , PI3K- δ і/або PI3K- γ . В одному варіанті здійснення одна або більше інших ізоформ PI3K являють собою PI3K- δ і/або PI3K- γ . В одному варіанті здійснення спосіб призначений для лікування ревматоїдного артриту в пацієнта або для ослаблення пов'язаного з ревматоїдним артритом симптому в пацієнта. В іншому варіанті здійснення спосіб призначений для лікування астми в пацієнта або для ослаблення пов'язаного з астмою симптому в пацієнта.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів застосування сполуки, описаної тут, або її фармаветично прийнятної форми (наприклад, фармаветично прийнятних солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно мічених похідних), або фармацевтичної композиції, описаної тут, для лікування хворобливих станів, включаючи, але не обмежуючись ними, захворювання, пов'язані з порушенням функції одного або більше типів кінази PI3. В одному варіанті здійснення докладний опис станів і порушень, опосередковуваних активністю кінази p110 δ , приведений в Sadu et al., WO 01/81346, яка повністю включена в даний опис шляхом посилання у всіх цілях.

У деяких варіантах здійснення розкриття стосується способу лікування в пацієнта гіперпроліферативного порушення, що включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармаветично прийнятної форми (наприклад, фармаветично прийнятних солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно мічених похідних), або фармацевтичної композиції за винаходом. У деяких варіантах здійснення, вказаний спосіб стосується лікування раку, такого як гострий мієлоїдний лейкоз, рак вилочкової залози, мозку, легені, плоскоклітинний рак, рак шкіри, ока, ретинобластома, внутрішньоочна меланома, рак ротової порожнини і ротоглотки, сечового міхура, гастральний рак, рак шлунка, підшлункової залози, сечового міхура, молочної залози, шийки матки, голови, шиї, ренальний рак, рак нирок, печінки, яєчника, передміхурової залози, колоректальний, стравоходу, яєчок, гінекологічний рак, рак щитоподібної залози, ЦНС, ПНС, зв'язаний зі СНІДом

(наприклад, лімфома і саркома Капоші) або вірусіндукований рак. У деяких варіантах здійснення, вказаний спосіб стосується лікування незлоякісного гіперпроліферативного порушення, такого як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), рестеноз або передміхурової залози (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (BPH)).

5 Пацієнти, які можуть одержувати лікування сполукою за винаходом або її фармацевтично прийнятною формою (наприклад, фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами, ізомерами, пролікарськими засобами і ізотопно міченими похідними), або фармацевтичною композицією за винаходом, відповідно до способів за винаходом, включають, наприклад, але не обмежені ними, пацієнтів, у яких була діагностована наявність псоріазу; рестенозу; атеросклерозу; ДГПЖ; раку молочної залози, такого як протоковий рак, частковий рак, медулярний рак, колоїдний рак, тубулярний рак і запальний рак молочної залози; раку яєчника, включаючи епітеліальні оваріальні пухлини, такі як аденокарцинома в яєчнику й аденокарцинома, що мігрувала з яєчника в черевну порожнину; раку матки; раку шийки матки, такого як аденокарцинома в епітелії шийки, включаючи плоскоклітинну карциному й аденокарциному; раку передміхурової залози, такого як рак передміхурової залози, вибраний з наступного: аденокарцинома або аденокарцинома, що мігрувала до кістки; раку підшлункової залози, такого як рак епітелію в тканині протоки підшлункової залози й аденокарцинома в протоці підшлункової залози; раку сечового міхура, такого як перехідно-клітинний рак у сечовому міхурі, уротеліальні карциноми (перехідно-клітинні ракові утворення), пухлини в уротеліальних клітинах, що вистилають сечовий міхур, плоскоклітинні карциноми, аденокарциноми і дрібноклітинні ракові утворення; лейкозу, такого як гострий мієлоїдний лейкоз (AML), гострий лімфолейкоз, хронічний лімфолейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, волосатоклітинний лейкоз, мієлодисплазія, мієлопроліферативні порушення, NK-клітинний лейкоз (наприклад, пухлина бластичних плазмоцитоїдних дендритних клітин), гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), мастоцитоз, хронічний лімфолейкоз (CLL), множинна мієлома (MM) і мієлодиспластичний синдром (MDS); раку кісток; раку легень, такого як недрібноклітинний рак легень (NSCLC), що поділяється на плоскоклітинний рак, аденокарциноми і великоклітинний недиференційований рак і дрібноклітинний рак легень; раку шкіри, такого як базально-клітинний рак, меланома, плоскоклітинний рак і актинічний кератоз, що є шкірним захворюванням, яке іноді розвивається в плоскоклітинний рак; очної ретинобластоми; шкірної або інтраокулярної (очної) меланоми; первинного раку печінки; раку нирок; раку щитоподібної залози, такого як сосочковий, фолікулярний, медулярний і анапластичний; лімфоми, такої як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома, імунобластна В-клітинна лімфома, NK-клітинна лімфома (наприклад, пухлина бластичних плазмоцитоїдних дендритних клітин) і лімфома Беркитта; саркоми Капоші; вірусіндуковані ракові утворення, включаючи вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV) і гепатоцелюлярний рак; людський лімфотропний вірус типу 1 (HTLV-1) і Т-клітинний лейкоз/лімфому дорослих; і вірус папіломи людини (HPV) і рак шийки матки; рак центральної нервової системи (ЦНС), такий як первинна пухлина головного мозку, що включає гліоми (астроцитома, анапластична астроцитома або мультиформна гліобластома), олігодендрогліома, епендиміома, менінгіома, лімфома, шванома і медулобластома; рак периферичної нервової системи (ПНС), такі як акустична неврома і злоякісна пухлина оболонки периферичних нервів (MPNST), включаючи нейрофіброми і шваноми, злоякісну фіброцитому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, злоякісну менінгіому, злоякісну мезотеліому і злоякісну змішану пухлину Mullerian; раку ротової порожнини і ротоглотки, такого як гіпофарингеальний рак, рак гортані, рак носоглотки і рак ротоглотки; раку шлунка, такого як лімфоми, стромальні пухлини шлунка і карциноїди; раку яєчок, такого як пухлини зародкової клітини (GCTs), що включають семіномні і несеміномні і гонадні стромальні пухлини, що включають пухлини клітин Сертолі і пухлини клітин Лейдига; раку вилочкової залози, такого як тимоми, тимокарциноми, лімфома Ходжкіна, карциноїди неходжкінських лімфом або карциноїдні пухлини; раку прямої кишки; і раку товстої кишки.

Пацієнти, що можуть одержувати лікування сполуками за винаходом або фармацевтично прийнятною сіллю, складним ефіром, пролікім, сольватом, гідратом або похідним вказаних сполук, відповідно до способів за винаходом, включають, наприклад, пацієнтів, у яких були діагностовані стани включаючи, але не обмежуючись ними, акустичну невринуому, аденокарциному, рак надниркової залози, рак прямої кишки, ангіосаркому (наприклад, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліосаркому, гемангіосаркому), доброякісну моноклональну гамопатію, рак жовчних проток (наприклад, холангіокарциному), рак сечового міхура, рак молочної залози (наприклад, аденокарциному молочної залози, папілярну карциному 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, краніофарингіому, рак ободової і прямої кишки (наприклад, рак товстої кишки, рак прямої кишки, колоректальну аденокарциному), епітеліальний рак, епендимому, ендотеліосаркому

5 (наприклад, саркому Капоші, множинну ідіопатичну геморагічну саркому), рак ендометрія, рак стравоходу (наприклад, аденокарциному стравоходу, аденокарциному Барретта), саркому Юїнга, сімейну гіпереозинофілію, рак шлунка (наприклад, аденокарциному шлунка), шлунково-кишкову стромальну пухлину (GIST), рак голови і шиї (наприклад, плоскоклітинний рак голови і шиї, рак порожнини рота (наприклад, плоскоклітинний рак порожнини рота (OSCC)), хворобу

10 важких ланцюгів (наприклад, хворобу альфа-ланцюгів, хворобу гамма-ланцюгів, хворобу мю-ланцюгів), гемангіобластому, запальні міофібробластні пухлини, імуоцитарний амілоїдоз, рак нирок (наприклад, аденосаркому нирки, також відому як пухлина Вілмса, нирково-клітинний рак), рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярний рак (HCC), злоякісну гепатому), рак легень (наприклад, бронхогенний рак, дрібноклітинний рак легень (SCLC), недрібноклітинний рак легень (NSCLC), аденокарциному легені), лейкоз (наприклад, гострий лімфолейкоз (ALL), що

15 включає В-клітинний ALL і Т-клітинний ALL, хронічний лімфолейкоз (CLL), пролімфоцитарний лейкоз (PLL), волосатоклітинний лейкоз (HLL) і макроглобулінемію Вальденстрема (WM); периферичні Т-клітинні лімфоми (PTCL), Т-клітинний лейкоз/лімфому дорослих (ATL), шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL), лейкоз з великих зернистих лімфоцитів (LGF), хворобу Ходжкіна і хворобу Ріда-Штермберга; гострий міелоцитарний лейкоз (AML), хронічний міелоцитарний лейкоз (CML), хронічний лімфолейкоз (CLL)), лімфому (наприклад, Ходжкінську лімфому (HL), неходжкінську лімфому (NHL), фолікулярну лімфому, дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), мантийноклітинну лімфому (MCL)), лейоміосаркому (LMS), мастоцитоз (наприклад, системний мастоцитоз), множинну мієлому (MM), мієлодиспластичний синдром

20 (MDS), мезотеліому, мієлопроліферативне порушення (MPD) (наприклад, справжню поліцитемію (PV), есенційний тромбоцитоз (ET), ідіопатичну мієлоїдну метаплазію (AMM), також відому як мієлофіброз (MF), хронічний ідіопатичний мієлофіброз, хронічний міелоцитарний лейкоз (CML), хронічний нейтрофільний лейкоз (CNL), гіпереозинофільний синдром (HES)), нейробластому, нейрофіброму (наприклад, нейрофіброматоз (NF) типу 1 або типу 2, шваноматоз), нейроендокринний рак (наприклад, гастроентеропанкреатичну нейроендокринну (GEP-NET) пухлину, карциноїд), остеогенну саркому, рак яєчника (наприклад, цистаденокарциному, оваріальну ембріональну карциному, оваріальну аденокарциному), хворобу Паджета вульви, хворобу Паджета статевого члена, сосочкову аденокарциному, рак підшлункової залози (наприклад, аденокарциному підшлункової залози, внутрішньопротокову

35 сосочкову муцинозну пухлину (IPMN)), пінеалому, приметилну нейроектодермальну пухлину (PNT), рак передміхурової залози (наприклад, аденокарциному передміхурової залози), рабдоміосаркому, ретинобластому, рак слинної залози, рак шкіри (наприклад, плоскоклітинний рак (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базально-клітинний рак (BCC)), рак тонкої кишки (наприклад, рак апендикса), саркому м'яких тканин (наприклад, злоякісну фіброзну гістіоцитому (MFH), ліпосаркому, злоякісну пухлину оболонки периферичних нервів (MPNST), хондросаркому, фібросаркому, міксосаркому), рак сальної залози, рак потової залози, синовіому, тестикулярний рак (наприклад, семіному, тестикулярний ембріональний рак), рак щитоподібної залози (наприклад, сосочковий рак щитоподібної залози, папілярну тиреоїдну карциному (PTC), медулярний рак щитоподібної залози) і макроглобулінемію Вальденстрема.

45 Не обмежуючись особою теорією, в одному варіанті здійснення, рак або захворювання, що піддають лікуванню або запобіганню, таке як порушення кровопостачання або гематологічне злоякісне утворення, має високий рівень експресії однієї або більше ізоформ PI3K (наприклад, PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ або PI3K- γ , або їхні комбінації). В одному варіанті здійснення рак або захворювання, що може лікуватися або відвертатися способами, композиціями або наборами за винаходом, включає, серед іншого, порушення кровопостачання або гематологічне злоякісне

50 утворення, включаючи, але не обмежуючись ними, мієлоїдне порушення, лімфоїдне порушення, лейкоз, лімфому, мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне захворювання (MPD), порушення, пов'язане з тучними клітинами, і мієлому (наприклад, множинну мієлому). В одному варіанті здійснення, порушення кровопостачання або гематологічне злоякісне

55 утворення включає, але не обмежується ними, гострий лімфобластний лейкоз (ALL), Т-клітинний ALL (T-ALL), В-клітинний ALL (B-ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний лімфолейкоз (CLL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), фазу вибуху CML, лімфому з малих лімфоцитів (SLL), CLL/SLL, бластний криз CLL, лімфому Ходжкіна (HL), неходжкінську лімфому (NHL), В-клітинну NHL, Т-клітинну NHL, безболісну NHL (iNHL), дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), мантийноклітинну лімфому (MCL), агресивну В-клітинну NHL, В-

60

клітинну лімфому (BCL), синдром Ріхтера (RS), Т-клітинну лімфому (TCL), периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL), шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL), трансформований фунгоїдний мікоз, синдром Sezary, анапластичну великоклітинну лімфому (ALCL), фолікулярну лімфому (FL), макроглобулінемію Вальденстрема (WM), лімфоплазматичну лімфому, лімфому Беркітта, множинну мієлому (MM), амілоїдоз, MPD, есенційний тромбоцитоз (ET), мієлофіброз (MF), справжню поліцитемію (PV), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлодиспластичний синдром (MDS), ангіоімунобластну лімфому, MDS високого ризику і MDS низького ризику. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне утворення є рецидивуючим. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне утворення є рефрактерним. В одному варіанті здійснення, рак або захворювання має місце в педіатричного пацієнта (включаючи пацієнтів дитячого віку). В одному варіанті здійснення, рак або захворювання має місце в дорослого пацієнта. Додаткові варіанти раку або захворювання, що піддається лікуванню або запобіганню способами, композиціями або наборами, описаними тут, описані тут в іншому місці.

У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CLL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CLL/SLL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою бластний криз CLL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою SLL.

У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою iNHL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою DLBCL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою В-клітинну NHL (наприклад, агресивну В-клітинну NHL). У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою MCL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою RS. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою AML. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою MM. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою ALL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою T-ALL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою B-ALL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою TCL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою ALCL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою лейкоз. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою лімфому. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою Т-клітинну лімфому. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою MDS (наприклад, MDS легкого ступеня тяжкості). У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою MPD. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою порушення, пов'язане з тучними клітинами. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою лімфому Ходжкіна (HL). У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою неходжкінську лімфому. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою PTCL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CTCL (наприклад, фунгоїдний мікоз або синдром Sezary). У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою WM. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CML. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою FL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою трансформований фунгоїдний мікоз. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою синдром Sezary. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою гострий Т-клітинний лейкоз. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою гострий В-клітинний лейкоз. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою лімфому Беркітта. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою мієлопроліферативні пухлини. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою лімфому маргінальної зони селезінки. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою лімфому маргінальної зони лімфатичних вузлів. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою екстранодальну лімфому з клітин маргінальної зони.

В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою В-клітинну лімфому. У окремому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або

боротьби з В-клітинною лімфою, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). Також винахід стосується способу лікування або зменшення одного або більше симптомів, пов'язаних з В-клітинною лімфою, що включає введення пацієнту терапевтично

5 ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). В одному варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою iNHL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою фолікулярну лімфому. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою макроглобулінемію Вальденстрема (лімфоплазматичну лімфому). В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою

10 лімфому маргінальної зони (MZL). В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою MCL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою HL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою aNHL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою лімфому Ріхтера.

15 В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою Т-клітинну лімфому. У окремому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або боротьби з Т-клітинною лімфою, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). Також винахід стосується способу лікування або зменшення одного або більше

20 симптомів, пов'язаних з Т-клітинною лімфою, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). В одному варіанті здійснення Т-клітинна лімфома являє собою периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL). В іншому варіанті здійснення Т-клітинна лімфома являє собою шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL).

25 В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою синдром Sezary. У окремому варіанті здійснення винахід стосується способу або лікування боротьби із синдромом Sezary, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). Винахід також стосується способу лікування або зменшення одного або більше

30 симптомів, пов'язаних із синдромом Sezary, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). Симптоми, пов'язані із синдромом Sezary, включають, але не обмежені ними, епідермотропізм неопластичних CD4+ лімфоцитів, мікроабсцеси Потріра, еритродермію, лімфаденопатію, атипові Т-клітини в периферичній крові і гепатоспленомегалію.

35 В одному варіанті здійснення, терапевтично ефективна кількість для лікування або боротьби із синдромом Sezary становить від приблизно 25 мг до 75 мг, що вводяться два рази 3 на добу. В інших варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 50 мг до приблизно 75 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 65 мг, від приблизно 45 мг до приблизно 60 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 50 мг, або від приблизно 55 мг до приблизно 65 мг, кожне з яких вводять два рази 3 на добу. В одному варіанті здійснення ефективна кількість становить

40 приблизно 60 мг, що вводяться два рази 3 на добу.

В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення є рецидивуючим. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення є рефрактерним. У деяких варіантах здійснення рак, що піддається або лікуванню запобіганню, є специфічним підтипом раку, описаного тут. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне утворення, що піддається або лікуванню запобіганню, є специфічним підтипом гематологічного злоякісного утворення, описаного тут. Деякі класифікації типу або підтипу раку або гематологічного злоякісного утворення за винаходом відомий у даній галузі техніки. Не будучи обмеженими

45 особливою теорією, вважається, що багато ракових утворень, що стають рецидивуючими або рефрактерними, розвивають резистентність до особливої попередньої терапії, використовуваної для лікування ракових утворень. Таким чином, не будучи обмеженими особливою теорією, сполука за винаходом може забезпечити терапію другої лінії, забезпечуючи альтернативний механізм лікування ракових утворень, що відрізняється від механізмів, використовуваних деякими попередніми методами лікування. Відповідно, в одному варіанті здійснення винахід стосується

50 способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату), причому рак або гематологічне злоякісне утворення рецидивує після або є рефрактерним до попереднього терапії.

55

У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою рефрактерний iNHL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою рефрактерний CLL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою рефрактерний SLL. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення є рефрактерним до терапії ритуксимабом. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення є рефрактерним до хіміотерапії. У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення є рефрактерним до радіоімунотерапії (RIT). У деяких варіантах здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою iNHL, FL, лімфому маргінальної зони селезінки, лімфому маргінальної зони лімфатичних вузлів, екстранодальну лімфому з клітин маргінальної зони або SLL, причому рак або гематологічне злоякісне утворення є рефрактерним до терапії ритуксимабом, хіміотерапії і/або RIT.

В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою лімфому, і рак рецидивує після або є рефрактерним до лікування інгібітором BTK, таким як, але не обмежуючись ним, ібрутиніб. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CLL, і рак рецидивує після або є рефрактерним до лікування інгібітором BTK, таким як, але не обмежуючись ними, ібрутиніб і AVL-292.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування запального порушення, включаючи аутоімунні захворювання, у пацієнта. Спосіб включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятною форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичної композиції, як передбачено тут. Приклади аутоімунних захворювань включають, але не обмежені ними, гострий дисемінований енцефаломієліт (ADEM), хворобу Аддісона, антифосфоліпідний синдром (APS), апластичну анемію, аутоімунний гепатит, аутоімунне шкірне захворювання, целиацію, хворобу Крона, цукровий діабет (типу 1), синдром Гудпасчера, хворобу Грейвса, синдром Гійєна-Барре (GBS), зоб Хасимото, червоний вовчак, множинний склероз, міастенію gravis, опсо-міоклональний синдром (OMS), оптичний неврит, тиреоїдит Орда, пемфігус, поліартрит, первинний біліарний цироз, псоріаз, ревматоїдний артрит, синдром Рейтера, артеріїт Текаєсу, скроневиї артеріїт (також відомий як "гігантоклітинний артеріїт"), аутоімунну гемолітичну анемію із синдромом теплових аглютинінів, гранульоматоз Вегенера, універсальну алопецію (наприклад, запальну алопецію), хворобу Чагаса, синдром хронічної втоми, вегетативну дистонію, ендометріоз, гнійний гідраденіт, внутрішньотканинний цистит, нейроміотонію, саркоїдоз, склеродермію, неспецифічний виразковий коліт, вітиліго і вульфодинію. Інші порушення включають порушення резорбції кісток і тромбоз.

Запалення приймає багато форм і включає, але не обмежене ними, гострі, адгезивне, атрофічне, катаральне, хронічне, циротичне, дифузійне, дисеміноване, ексудативне, фібринозне, фіброзне, центральне, гранульоматозне, гіперпластичне, гіпертрофічне, внутрішньотканинне, метастатичне, некротичне, облітеруюче, паренхіматозне, пластичне, продуктивне, проліферуюче, псевдомембранне, гнійне, склерозуюче, серозно-фібринозне, серозне, просте, специфічне, підгостре, гнійне, токсичне, травматичне і/або виразкове запалення.

Приклади запальних захворювань включають, але не обмежені ними, запалення, асоційоване з вуграми, анемією (наприклад, апластичною анемією, гемолітичною аутоімунною анемією), астмою, артеріїтом (наприклад, поліартеріїтом, скроневиї артеріїтом, вузликовим періартеріїтом, артеріїтом Текаєсу), артритом (наприклад, кристалічним артритом, остеоартритом, псоріатичним артритом, подагрою, подагричним артритом, реактивним артритом, ревматоїдним артритом і артритом Рейтера), анкілозуючим спондилітом, амілозом, бічним аміотрофічним склерозом, аутоімунними захворюваннями, алергіями або алергічними реакціями, атеросклерозом, бронхітом, бурситом, хронічним простатитом, кон'юнктивітом, хворобою Чагаса, хронічною обструктивною хворобою легень, дерматоміозитом, дивертикулітом, діабетом (наприклад, цукровим діабетом типу 1, цукровим діабетом типу 2), шкірним захворюванням (наприклад, псоріазом, екземою, опіками, дерматитом, свербіжем (коростою)), ендометріозом, синдромом Гійєна-Барре, інфекцією, ішемічною хворобою серця, хворобою Кавасакі, гломерулонефритом, гінгівітом, алергією, головними болями (наприклад, мігренню, головними болями напруги), непрохідністю кишечника (наприклад, післяопераційною непрохідністю кишечника і непрохідністю кишечника під час сепсису), ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, внутрішньотканинним циститом (синдромом хворобливого сечового міхура), шлунково-кишковим розладом (наприклад, вибраним з виразкових хвороб, регіонального ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних шлунково-

кишкових розладів (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, хвороби гастроєзофагеального рефлюксу (GORD або його синонім GERD), запального захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, коліту у відключеній кишці, синдрому Бехчета, невизначеного коліту) і синдрому подразненого кишечника (IBS)), вовчаком, множинним склерозом, морфеа, міастенією gravis, міокардіальною ішемією, нефротичним синдромом, звичайною пухирчаткою, перніціозною анемією, виразковими хворобами, поліміозитом, первинним біліарним цирозом, нейрозапаленням, асоційованим із захворюваннями мозку (наприклад, хворобою Паркінсона, хворобою Хантінгтона і хворобою Альцгеймера), простатитом, хронічним запаленням, пов'язаним із променевим ураженням черепа, запаленням тазових органів, ревматичною поліміалгією, реперфузійним ушкодженням, регіонарним ентеритом, ревматизмом, системним червоним вовчаком, склеродермією, саркоїдозом, спондилоартропатіями, синдромом Шегрена, тиреоїдитом, відторгненням трансплантації, тендинітом, травмою або сольовим розчином (наприклад, обмороженням, хімічними подразниками, токсинами, рубцюванням, опіками, механічним ушкодженням), васкулітом, вітиліго і грануломатозом Вегенера. У деяких варіантах здійснення запальне захворювання вибране з артриту (наприклад, ревматоїдного артриту), запального захворювання кишечника, синдрому подразненого кишечника, астми, псоріазу, ендометріозу, внутрішньотканинного циститу і простатиту. У деяких варіантах здійснення запальне захворювання являє собою гостре запальне захворювання (наприклад, запалення, що є наслідком інфекції). У деяких варіантах здійснення запальне захворювання являє собою хронічне запальне захворювання (наприклад, стану, що є наслідком астми, артриту і запального захворювання кишечника). Сполуки можуть також бути використані в лікуванні запалення, пов'язаного з травмою і незапальною міалгією.

Імунологічні порушення, такі як аутоімунні порушення, включають, але не обмежені ними, артрит (включаючи ревматоїдний артрит, спондилоартропатії, подагричний артрит, дегенеративні ураження суглобів, такі як остеоартрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, анкілозуючий спондиліт, недиференційований спондиліт, хворобу Бехчета, гемолітичні аутоімунні анемії, множинний склероз, бічний аміотрофічний склероз, амілоз, гострий плечокистевий синдром, псоріатичний і ювенільний артрит), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхіт, тендиніт, бурсит, шкірне захворювання (наприклад, псоріаз, екзему, опіки, дерматит, свербіж (коросту)), енурез, еозинофільне захворювання, шлунково-кишковий розлад (наприклад, вибраний з виразкових хвороб, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних шлунково-кишкових розладів (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, хвороби гастроєзофагеального рефлюксу (GORD або його синонім GERD), запального захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, коліту у відключеній кишці, синдрому Бехчета, невизначеного коліту) і синдрому подразненого кишечника (IBS)), рецидивуючого поліхондриту (наприклад, атрофічного поліхондриту і системної поліхондромалії), і порушень, що полегшуються гастропрокінетичним агентом (наприклад, непрохідності кишечника, післяопераційної непрохідності кишечника і непрохідності кишечника під час сепсису; хвороби гастроєзофагеального рефлюксу (GORD або його синонім GERD); еозинофільного езофагіту, гастропарезу, такого як діабетичний гастропарез; харчових непереносимостей і харчових алергій і інших функціональних кишкових розладів, таких як невиразкова диспепсія (NUD) і екстракардіальний біль у грудях (NCCP, включаючи костохондрит)). У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування запальних або захворювань аутоімунних захворювань, що включає введення пацієнту (наприклад, ссавцю) терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичної композиції за винаходом, що селективно інгібує PI3K-δ і/або PI3K-γ у порівнянні з будь-яким іншим типом 1 кінази PI3. Таке селективне інгібування PI3K-δ і/або PI3K-γ може бути вигідним для лікування будь-якого з захворювань або станів, описаних тут. Наприклад, селективне інгібування PI3K-δ і/або PI3K-γ може інгібувати запальні відповіді, пов'язані з запальними захворюваннями, аутоімунним захворюванням або захворюваннями, пов'язаними з небажаною імунною відповіддю, включаючи, але не обмежуючись ними, астму, емфізему, алергію, дерматит, ревматоїдний артрит, псоріаз, червоний вовчак, анафілаксії або реакцію «трансплантат проти хазяїна». Селективне інгібування PI3K-δ і/або PI3K-γ може далі приводити до скорочення запальної або небажаної

імунної відповіді без супутнього скорочення здатності до зменшення бактеріальної, вірусної і/або грибової інфекції. Селективне інгібування і РІЗК- δ , і РІЗК- γ може бути вигідним для інгібування запальної відповіді в пацієнта в більшому ступені, ніж у випадку інгібіторів, що селективно інгібують одну з РІЗК- δ або РІЗК- γ . В одному аспекті, один або більше способів за винаходом є ефективними в зниженні антигенспецифічної продукції 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 приблизно 1000 разів або більше. В іншому аспекті, один або більше способів за винаходом є ефективними в зниженні антигенспецифічної продукції IgG3 і/або IgGM *in vivo* приблизно в 2 рази, 3 рази, 4 рази, 5 разів, 7,5 разів, 10 разів, 25 разів, 50 разів, 100 разів, 250 разів, 500 разів, 750 разів або приблизно 1000 разів або більше.

В одному аспекті один або більше способів за винаходом є ефективними в полегшенні симптомів, пов'язаних з ревматоїдним артритом, включаючи, але не обмежуючись ними, скорочення набряку суглобів, скорочення сироваткових рівнів антиколагену і/або скорочення патології суглобів, такої як резорбція кістки, ушкодження хряща, панус і/або запалення. В іншому аспекті способи за винаходом є ефективними в ослабленні запалення щиколотки щонайменше на приблизно 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50% або 60% або приблизно від 75% до 90%. В іншому аспекті способи за винаходом є ефективними в ослабленні запалення коліна щонайменше на приблизно 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50% або 60% або приблизно від 75% до 90% або більше. В іншому аспекті способи за винаходом є ефективними в зниженні сироваткових рівнів анти-колагену типу II щонайменше на приблизно 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 30%, 35%, 50%, 60%, 75%, 80%, 86% або 87% або приблизно 90% або більше. В іншому аспекті способи за винаходом є ефективними в ослабленні множини гістопатологій щиколотки приблизно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80% або 90% або більше. В іншому аспекті способи за винаходом є ефективними в ослабленні множини гістопатологій коліна приблизно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80% або 90% або більше.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів лікування або порушень станів, у яких δ ізоформа РІЗК бере участь у більшому ступені, ніж інші ізоформи РІЗК, такі як РІЗК- α і/або РІЗК- β . У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів лікування або порушень станів, у яких γ ізоформа РІЗК бере участь у більшому ступені, ніж інші ізоформи РІЗК, такі як РІЗК- α і/або РІЗК- β . Селективне інгібування РІЗК- δ і/або РІЗК- γ може забезпечити переваги перед використанням менш селективних сполук, що інгібують РІЗК- α і/або РІЗК- β , такі як поліпшений профіль побічних ефектів або зменшене скорочення здатності до зниження бактеріальної, вірусної і/або грибової інфекції.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способів застосування сполуки за винаходом або її фармавцетично прийнятної форми (наприклад, фармавцетично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичної композиції за винаходом для лікування респіраторних захворювань, включаючи, але не обмежуючись ними, захворювання, що стосуються частки легені, плевральну порожнину, бронхіолі, трахею, верхні дихальні шляхи, або нерви і м'язи, що беруть участь у диханні. Наприклад, винахід стосується способів лікування обструктивного захворювання легень. Хронічне обструктивне захворювання легень (COPD) є узагальнюючим поняттям для групи захворювань дихальних шляхів, що характеризуються обструкцією або обмеженням потоку повітря. Стани, включені в це узагальнююче поняття, включають, але не обмежені ними: хронічний бронхіт, емфізему і бронхоектазію.

В іншому варіанті здійснення сполука за винаходом, або її фармавцетично прийнятна форма (наприклад, фармавцетично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом використовується для лікування астми. Крім того, сполука за винаходом, або її фармавцетично прийнятна форма, або фармацевтична композиція, описана тут, може використовуватися для лікування ендотоксикозу і сепсису. В одному варіанті здійснення сполуки або фармацевтичної композиції, описані тут, використовуються для лікування ревматоїдного артриту (RA). У ще одному варіанті здійснення сполуки або фармацевтичної композиції, описані тут, використовуються для лікування контактного або атопічного дерматиту. Контактний дерматит включає іритативний дерматит, фототоксичний дерматит, алергійний дерматит, фотоалергійний дерматит, контактну кропивницю, системний дерматит контактного типу і т. п. Іритативний дерматит може з'явитися, коли занадто багато речовини використовується на шкірі, коли шкіра чутлива до певної речовини. Атопічний дерматит, який іноді називається екземою, є видом дерматиту, атопічного шкірного захворювання.

У деяких варіантах здійснення розкриття стосується способу лікування захворювань, пов'язаних з васкулогенезом або ангіогенезом у пацієнта, що включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичної композиції за винаходом. У деяких варіантах здійснення вказаний спосіб призначений для лікування захворювання, вибраного з ангіогенезу пухлини, хронічного запального захворювання, такого як ревматоїдний артрит і хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія, атеросклероз, запальне захворювання кишечника, шкірних захворювань, таких як псоріаз, екзема і склеродермія, діабету, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, вікової макулярної дегенерації, гемангіоми, гліоми, меланоми, саркоми Капоші і раку яєчника, молочної залози, легені, підшлункової залози, передміхурової залози, товстого кишечника і епідермоїдного раку.

Крім того, сполуки, описані тут, можуть використовуватися для лікування артеріосклерозу, включаючи атеросклероз. Артеріосклероз є загальним терміном, який описує будь-яке затвердіння середніх або великих артерій. Атеросклероз означає затвердіння артерії, зокрема, внаслідок атероматозної бляшки.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування серцево-судинного захворювання в пацієнта, що включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичної композиції за винаходом. Приклади серцево-судинних станів включають, але не обмежені ними, атеросклероз, рестеноз, оклюзію судин і обструктивне захворювання сонних артерій.

У деяких варіантах здійснення розкриття стосується способу лікування діабету в пацієнта, що включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичної композиції за винаходом.

Крім того, сполука за винаходом, або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом, може використовуватися для лікування вугрів. У деяких варіантах здійснення, запальне захворювання і/або імунологічне порушення являє собою шкірне захворювання. У деяких варіантах здійснення шкірне захворювання являє собою свербіж (коросту), псоріаз, екзему, опіки або дерматит. У деяких варіантах здійснення шкірне захворювання являє собою псоріаз. У деяких варіантах здійснення шкірне захворювання являє собою свербіж.

У деяких варіантах здійснення, запальне захворювання і/або імунологічне порушення являє собою шлунково-кишковий розлад. У деяких варіантах здійснення шлунково-кишковий розлад вибраний зі шлунково-кишкового розладу (наприклад, вибраний з виразкових хвороб, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних шлунково-кишкових розладів (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, хвороби гастроєзофагеального рефлюксу (GORD або його синонім GERD), запального захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, коліту у відключеній кишці, синдрому Бехчета, невизначеного коліту) і синдрому подразненого кишечника (IBS)). У деяких варіантах здійснення шлунково-кишковий розлад являє собою запальне захворювання кишечника (IBD).

Далі, сполука за винаходом, або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом, може використовуватися для лікування гломерулонефриту. Гломерулонефрит являє собою первинне або вторинне аутоімунне ниркове захворювання, яке характеризується запаленням клубочків. Воно може бути безсимптомним або демонструвати гематурію і/або протеїнурію. Існує велика кількість визнаних типів, розділених на гострий, підгострий або хронічний гломерулонефрит. Причини бувають інфекційними (бактеріальні, вірусні або паразитарні патогени), аутоімунними або паранеопластичними.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук або їх фармацевтично прийнятних форм (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, для лікування поліорганної недостатності. Винахід також стосується сполук або їх фармацевтично прийнятних форм

(наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, для лікування захворювань печінки (включаючи діабет), захворювання жовчного міхура (включаючи жовчні конкременти), панкреатиту або хвороби нирок (включаючи проліферативний гломерулонефрит і діабет-індуковане ниркове захворювання) або болю в пацієнта.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук або їх фармацевтично прийнятних форм (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, для попередження імплантації бластоциту в організмі пацієнта.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук або їх фармацевтично прийнятних форм (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, для лікування порушень, що включають агрегацію тромбоцитів або адгезію тромбоцитів, включаючи, але не обмежуючись ними, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Бернарда-Сульє, тромбастенію Гланцмана, синдром Скотта, хворобу фон Віллебранда, синдром Германськи-Пудлака і тромбоцитарний синдром Грея.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук або їх фармацевтично прийнятних форм (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, для лікування захворювання, що є атрофією скелетних м'язів, скелетною або м'язовою гіпертрофією. У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук або їх фармацевтично прийнятних форм (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, для лікування порушень, що включають, але не обмежені ними, ракові захворювання, як обговорюється тут, порушення, пов'язані з трансплантацією (наприклад, зниження ступеня відторгнення, зменшення реакції «трансплантат проти хазяїна» і т. д.), м'язовий склероз (MS), алергійні розлади (наприклад, артрит, алергійний енцефаломієліт) і інші імуносупресивні порушення, порушення обміну речовин (наприклад, діабет), зниження потовщення інтими після ушкодження судин і порушення, пов'язані з неправильним зсіданням білка (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Гоше, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, муковісцидоз, макулярну дегенерацію, пігментний ретиніт і пріонні порушення) (оскільки інгібування mTOR може полегшити ефекти агрегатів неправильно зсіданого білка). Порушення також включають синдроми гамартоми, такі як туберозний склероз і хвороба Каудена (який також називається синдромом Каудена і синдромом множинної гамартоми).

Крім того, сполука за винаходом, або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом, може використовуватися для лікування бурситу, вовчака, гострого дисемінованого енцефаломієліту (ADEM), хвороби Аддісона, синдрому антифосфоліпідних антитіл (APS), амілоїдозу (включаючи системний і локалізований амілоїдоз; і первинний і вторинний амілоїдоз), апластичної анемії, аутоімунного гепатиту, целіакії, хвороби Крона, цукрового діабету (типу 1), еозинофільного гастроентериту, синдрому Гудпасчера, хвороби Грейвса, синдрому Гійєна-Барре (GBS), зоба Хасимото, запального захворювання кишечника, червоного вовчака (включаючи шкірний червоний вовчак і системний червоний вовчак), міастенії gravis, опсо-міоклонального синдрому (OMS), оптичного невриту, тиреоїдиту Орда, остеоартриту, увеоретиніту, пухирчатки, поліартриту, первинного біліарного цирозу, синдрому Рейтера, артеріїт Такаюсу, скроневого артеріїту, аутоімунної гемолітичної анемії із синдромом теплових аглютининів, гранулематозу Вегенера, універсальної алопеції, хвороби Чагаса, синдрому хронічної втоми, вегетативної дистонії, ендометріозу, гнійного гідраденіту, внутрішньотканинного циститу, нейроміотонії, саркоїдозу, склеродермії, неспецифічного виразкового коліту, вітиліго, вульфодинії, апендициту, артеріїту, артриту, блефариту, бронхіоліту, бронхіту, цервіциту, холангіту, холециститу, хоріоамніоніту, коліту, кон'юнктивіту, циститу, дакриoadеніту, дерматоміозиту, ендокардиту, ендометриту, ентериту, ентероколіту, епикондилітау епідидиміту, фасціїту, фіброзиту, гастриту, гастроентериту, гінгівіту, гепатиту, гідраденіту, ілеїту, іриту, ларингіту, маститу, менінгіту, мієліту, міокардиту, міозиту, нефриту, омфаліту, оофориту, орхіту, оститу, отиту, панкреатиту, паротиту, перикардиту, перитоніту, фарингіту, плевриту, флебіту, пневмоніту, проктиту, простатиту, пієлонефриту, риніту, сальпінгіту, синуситу, стоматиту, синовіту, тендиніту, тонзиліту, увеїту (наприклад, очного увеїту), вагініту, васкуліту або вульвіту.

Далі, сполуки за винаходом можуть використовуватися для лікування цілорічного алергійного риніту, мезентериту, перитоніту, акродерматиту, ангіодерматиту, atopічного

дерматиту, контактного дерматиту, екземи, мультиформної еритеми, поприлості, синдрому Стівенса Джонсона, токсичного епідермального некролізу, шкірної алергії, тяжкої алергійної реакції/анафілаксії, алергійного гранулематозу, гранулематозу Вегенера, алергійного кон'юнктивіту, хоріоретиніту, кон'юнктивіту, інфекційного кератокон'юнктивіту, кератокон'юнктивіту, Ophthalmia neonatorum, трахоми, увеїту, запалення очей, блефарокон'юнктивіту, маститу, гінгівіту, перикороніту, фарингіту, ринофарингіту, сіаладеніту, скелетно-м'язового системного запалення, хвороби Стілла в дорослих, хвороби Бехчета, бурситу, хондрокальцинозу, дактиліту, синдрому Фелти, подагри, інфекційного артриту, хвороби Лайма, запального остеоартриту, періартриту, синдрому Рейтера, вірусної інфекції Росса Рівера, гострого респіраторного дистрес-синдрому, гострого бронхіту, гострого синуситу, алергійного риніту, астми, тяжкої рефрактерної астми, фарингіту, плевриту, ринофарингіту, сезонного алергійного риніту, синуситу, астматичного статусу, трахеобронхіту, риніту, серозиту, менінгіту, Neuromyelitis optica, інфекції вірусу полімієліту, синдрому Альпорта, баланіту, епідидиміту, орхоепідидиміту, фокально-сегментарного тромбуросклерозу, гломерулонефриту, нефропатії IgA (хвороба Бергера), орхіту, параметриту, запалення тазових органів, простатиту, пієліту, пієлоциститу, пієлонефриту, гранулематоза Вегенера, гіперурикемії, аортиту, артеріїту, хілоперикардиту, синдрому Дресслера, ендартеріїту, ендокардиту, екстракраніального скроневого артеріїту, ВІЛ-асоційованого артеріїту, інтракраніального скроневого артеріїту, хвороби Кавасакі, лімфангіофлебівіту, хвороби Мондора, періартеріїту або перикардиту.

В інших аспектах сполуки за винаходом використовуються для лікування аутоімунного гепатиту, ювеніту, мезентериту, мукозиту, неалкогольного стеатогепатиту, невірусного гепатиту, аутоімунного панкреатиту, перигепатиту, перитоніту, поухіту, проктиту, псевдомембранного коліту, ректосигмоїдиту, сальпингоперитоніту, сигмоїдиту, стеатогепатиту, неспецифічного виразкового коліту, синдрому Хурга Штрауса, виразкового проктиту, синдрому подразненої товстої кишки, шлунково-кишкового запалення, гострого ентероколіту, ануситу, некрозу Бальцера, холециститу, коліту, хвороби Крона, дивертикуліту, ентериту, ентероколіту, ентерогепатиту, еозинофільного езофагіту, езофагіту, гастриту, геморагічного ентериту, гепатиту, інфекції вірусу гепатиту, гепатохолангіту, гіпертрофічного гастриту, ілеїту, ілеоцециту, саркоїдозу, запального захворювання кишечника, анкілозуючого спондиліту, ревматоїдного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, псоріазу, псоріатичного артриту, вовчака (шкірного/системного/нефриту), СНІДу, агаммаглобулінемії, СНІД-асоційованого комплексу, хвороби Брутона, синдром Чедіака-Хігасі, варіабельного неklasифікованого імунодефіциту, синдрому Ді Георге, дисгаммаглобулінемії, імуноглобулінодефіциту, синдрому Джоба, синдрому Nezelof, фагоцитарного бактерицидного розладу, синдрому Віскотта Олдріча, аспленізму, слоновості, гіперспленізму, хвороби Кавасакі, лімфаденопатії, лімфедєми, лімфоцеле, синдрому Нонні Мілроя Мейжа, захворювання селезінки, спленомегалії, тимоми, захворювання вилочкової залози, периваскуліту, флєбіту, плевроперикардиту, вузликового поліартеріїту, васкуліту, артеріїту Такаюсу, скроневого артеріїту, тромбоангіїту, облітеруючого тромбоангіїту, тромбоемболії, тромбозу, тромбозу або хронічного обструктивного захворювання легень.

В іншому аспекті винахід стосується способів порушення функції лейкоцитів або порушення функції остеокластів. Спосіб включає контактування лейкоцита або остеокласту з порушуючою функцію кількістю сполуки за винаходом.

В іншому аспекті винахід стосується способів лікування очного захворювання шляхом введення однієї або більше сполук за винаходом, або їх фармаветично прийнятних форм або фармаветичних композицій за винаходом, в око пацієнта.

Винахід також стосується способів введення сполук за винаходом у формі очних крапель, внутрішньоочної ін'єкції, інтравітреальної ін'єкції, топічно або за допомогою пристрою, елююючого лікарський засіб, мікрокапсули, імплантату або мікрофлюїдного пристрою. У деяких випадках сполуки за винаходом вводять з носієм або ексципієнтом, що збільшує внутрішньоочну пенетрантність сполуки, таким як масляна і водна емульсія з колоїдними частинками, що мають масляне ядро, оточене міжфазною плівкою.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів лікування, профілактики і/або контролю захворювання або порушення з використанням сполуки або її фармаветично прийнятної форми (наприклад, фармаветично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармаветичних композицій за винаходом, причому захворювання або порушення являє собою: хворобу Крона; шкірний вовчак; множинний склероз; ревматоїдний артрит; і системний червоний вовчак.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способів лікування, профілактики і/або контролю захворювання або порушення з використанням сполуки або її фармаветично прийнятної форми (наприклад, фармаветично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери,

проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, причому захворювання або порушення являє собою: анкілозуючий спондиліт; хронічну обструктивну хворобу легень; міастенію gravis; очний увеїт, псоріаз; і псоріатичний артрит.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способів лікування, профілактики і/або контролю захворювання або порушення з використанням сполуки або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, причому захворювання або порушення являє собою: хворобу Стілла дорослих; запальну алопецію; амілоїдоз; антифосфоліпідний синдром; аутоімунний гепатит; аутоімунне шкірне захворювання, хворобу Бехчета; хронічну запальну демієлінізуючу поліневропатію; еозинофільний гастроентерит; запальні міопатії, пухирчатку, ревматичну поліміалгію; рецидивуючий поліхондрит; синдром Шегрена; скроневий артрит; неспецифічний виразковий коліт; васкуліт; вітіліго і гранульоматоз Вегнера.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способів лікування, профілактики і/або контролю захворювання або порушення з використанням сполуки або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, причому захворювання або порушення являє собою: подагру; саркоїдоз; і системний склероз.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів лікування, профілактики і/або контролю захворювання або порушення з використанням сполуки або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичних композицій за винаходом, причому захворювання або порушення являє собою: астму; артрит (наприклад, ревматоїдний артрит і псоріатичний артрит); псоріаз; склеродермію; міозит (наприклад, дерматоміозит); вовчак (наприклад, шкірний червоний вовчак («CLE») або системний червоний вовчак («SLE»)); або синдром Шегрена.

Ефективність сполуки за винаходом в лікуванні, профілактиці і/або контролі захворювання або порушення може бути протестована з використанням різних моделей тварин, відомих у даній галузі техніки. Наприклад: ефективність у лікуванні, профілактиці і/або контролі астми можна оцінити, використовуючи овальбумініндуковану модель астми, описану, наприклад, у Lee et al. (2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9; ефективність у лікуванні, профілактиці і/або контролі артриту (наприклад, ревматоїдного або псоріатичного артриту) можна оцінити, використовуючи аутоімунні моделі тварин, описані, наприклад, у Williams et al. (2010) *Chem Biol*, 17(2):123-34, WO 2009/088986, WO2009/088880 і WO 2011/008302; ефективність у лікуванні, профілактиці і/або контролі псоріазу можна оцінити, використовуючи модель трансгенної миші або миші з нокаутом з цільовими мутаціями в епідермісі, судинній мережі або імуніцитах, модель миші зі спонтанними мутаціями і модель імунodefіцитної миші з ксенотрансплантацією людської шкіри або імуніцитів, що усі описані, наприклад, у Boehncke et al. (2007) *Clinics in Dermatology*, 25: 596-605; ефективність у лікуванні, профілактиці і/або контролі фіброзу або фіброзного стану можна оцінити, використовуючи модель ниркового фіброзу з односторонньою обструкцією сечоводу (див. Chevalier et al., *Kidney International* (2009) 75:1145-1152), блеомицин-індуковану модель легеневого фіброзу (див. Moore and Hogaboam, *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* (2008) 294:L152-L160), множину моделей фіброзу печінки/біліарного фіброзу (див. Chuang et al., *Clin Liver Dis* (2008) 12:333-347 and Omenetti, A. et al. (2007) *Laboratory Investigation* 87:499-514 (модель лігування жовчних проток)) або множину мишачих моделей мієлофіброзу (див. Varicchio, L. et al. (2009) *Expert Rev. Hematol.* 2(3):315-334); ефективність у лікуванні, профілактиці і/або контролі склеродермії можна оцінити, використовуючи модель миші, індуковану повторними місцевими ін'єкціями блеомицину («BLM»), описану, наприклад, у Yamamoto et al. (1999) *J Invest Dermatol* 112: 456-462; ефективність у лікуванні, профілактиці і/або контролі дерматоміозиту можна оцінити, використовуючи мишачу модель міозиту, індуковану імунізацією міозином кролика, описану, наприклад, у Phyanagi et al. (2009) *Arthritis & Rheumatism*, 60(10): 3118-3127; ефективність у лікуванні, профілактиці і/або контролі вовчака (наприклад, CLE або SLE) можна оцінити, використовуючи різні моделі тварин, описані, наприклад, у Ghoreishi et al. (2009) *Lupus*, 19: 1029-1035, Ohi et al. (2011) *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Article ID 432595 (14 pages), Xia et al. (2011) *Rheumatology*, 50:2187-2196, Pau et al. (2012) *PLoS ONE*, 7(5):e36761 (15 pages), Mustafa et al. (2011) *Toxicology*, 290:156-168, Ichikawa et al. (2012) *Arthritis and Rheumatism*, 62(2): 493-503, Ouyang et al. (2012) *J Mol Med*, DOI 10.1007/s00109-012-0866-3 (10 pages), Rankin et al. (2012) *Journal of Immunology*, 188:1656-1667; і ефективність у лікуванні, профілактиці і/або контролі синдрому Шегрена можна оцінити,

використовуючи різні моделі миші, описані, наприклад, у Chiorini et al. (2009) Journal of Autoimmunity, 33: 190-196.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю астми. У рамках винаходу, «астма» охоплює звуження дихальних шляхів незалежно від причини. Загальні тригери астми включають, але не обмежені ними, вплив зовнішніх стимуляторів (наприклад, алергенів), холодне повітря, тепле повітря, парфумерні продукти, вологе повітря, фізичні навантаження або зусилля й емоційний стрес. Також винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю одного або більше симптомів, пов'язаних з астмою. Приклади симптомів включають, але не обмежені ними, важкий кашель, звуження дихальних шляхів і продукція слизу.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю артриту. У рамках винаходу, «артрит» охоплює всі типи і прояви артриту. Приклади включають, але не обмежені ними, кристалічний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, подагричний артрит, реактивний артрит, ревматоїдний артрит і артрит Рейтера. В одному варіанті здійснення, захворювання або порушення являє собою ревматоїдний артрит. В іншому варіанті здійснення, захворювання або порушення являє собою псоріатичний артрит. Винахід також стосується способу лікування, профілактики і/або контролю одного або більше симптомів, пов'язаних з артритом. Приклади симптомів включають, але не обмежені ними, біль у суглобах, що прогресує до деформації суглоба, або ушкодження органів тіла, таких як кровоносні судини, серце, легені, шкіра і м'язи.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю псоріазу. У рамках винаходу, «псоріаз» охоплює всі типи і прояви псоріазу. Приклади включають, але не обмежені ними, бляшкоподібний псоріаз (наприклад, хронічний бляшкоподібний псоріаз, помірний бляшкоподібний псоріаз і тяжкий бляшкоподібний псоріаз), краплеподібний псоріаз, зворотний псоріаз, пустульозний псоріаз, пухирчатку звичайну, псоріатичну еритродермію, псоріаз, пов'язаний із запальним захворюванням кишечника (IBD), і псоріаз, пов'язаний з ревматоїдним артритом (RA). Винахід також стосується способу лікування, профілактики і/або контролю одного або більше симптомів, пов'язаних із псоріазом. Приклади симптомів включають, але не обмежені ними: червоні плями на шкірі, покриті срібlistими лусочками; дрібні лускаті плями; суху, потріскану шкіру, що може кровоточити; свербіж; печіння; хворобливість; потовщені, складені або гострі нігті; і роздуті і тверді суглоби.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю фіброзу і фіброзного стану. У рамках винаходу, «фіброз» або «фіброзний стан» охоплюють усі типи і прояви фіброзу або фіброзного стану. Приклади включають, але не обмежені ними, або формування депонування фіброзної тканини; зменшення розміру, клітинності (наприклад, кількості фібробластів або імуніцитів), складу; або клітинного вмісту фіброзної ураження; зниження вмісту колагену або гідроксипроліну фіброзного ураження; зменшення експресії або активності фіброгенного білка; зменшення фіброзу, асоційоване з запальною відповіддю; зменшення утрат ваги, асоційоване з фіброзом; або збільшення виживання.

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою первинний фіброз. В одному варіанті здійснення фіброзний стан є ідіопатичним. В інших варіантах здійснення фіброзний стан асоційований з (наприклад, є вторинним відносно нього) захворюванням (наприклад, інфекційне захворювання, запальне захворювання, аутоімунне захворювання, злоякісне або ракове захворювання і/або захворювання сполучної тканини); токсином; ушкодженням (наприклад, екологічна небезпека (наприклад, азбест, вугільний пил, вуглеводні поліциклічної ароматичної сполуки), паління сигарет, рана); медичним лікуванням (наприклад, хірургічне втручання, хіміотерапія або радіація), або їхньою комбінацією.

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан асоційований з аутоімунним захворюванням, вибраним зі склеродермії або вовчака, наприклад, системного червоного вовчака. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан є системним. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою системний склероз (наприклад, обмежений системний склероз, дифузійний системний склероз або системний склероз без склеродерми), нефрогенний системний фіброз, кістозний фіброз, хронічне захворювання «трансплантат проти хазяїна» або атеросклероз.

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан легені, фіброзний стан печінки, фіброзний стан серця або судинної мережі, фіброзний стан нирки, фіброзний стан шкіри, фіброзний стан шлунково-кишкового тракту, фіброзний стан кісткового мозку або гематопоетичної тканини, фіброзний стан нервової системи, фіброзний стан ока або їхню комбінацію.

В іншому варіанті здійснення фіброзний стан уражає тканину, вибраний з одного або більше з числа м'яза, сухожилля, хряща, шкіри (наприклад, епідермісу шкіри або ендодерми), серцевої тканини, судинної тканини (наприклад, артерії, вени), тканини підшлункової залози, тканини легені, тканини печінки, ниркової тканини, тканини матки, оваріальної тканини, нервової

5 тканини, тестикулярної тканини, перитонеальної тканини, товстої кишки, тонкої кишки, жовчних проток, травного тракту, кісткового мозку, гематопоетичної тканини або очної (наприклад, сітківкової) тканини.

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан ока. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою глаукому, макулярну дегенерацію (наприклад, вікову макулярну дегенерацію), макулярний набряк (наприклад, діабетичний макулярний набряк), ретинопатію (наприклад, діабетичну ретинопатію) або хвороба сухого ока.

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан легені. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан легені вибраний з одного або більше наступних станів: легеневий фіброз, ідіопатичний легеневий фіброз (IPF), звичайний внутрішньотканинний пневмоніт (UIP), інтерстиціальне захворювання легень, криптогенний фіброзний альвеоліт (CFA), бронхоектаз і склеродермія легень. В одному варіанті здійснення фіброз легені є вторинним відносно захворювання, токсину, ушкодження, медичного лікування або їхніх комбінацій. Наприклад, фіброз легені може бути асоційований з (наприклад, бути вторинним відносно них) одним або більше з наступних факторів: хворобливий процес, такий як асбестоз і

20 силікоз; професійний ризик; екологічний забруднювач; паління сигарет; аутоімунне порушення сполучної тканини (наприклад, ревматоїдний артрит, склеродермія і системний червоний вовчак (SLE)); порушення сполучної тканини, таке як саркоїдоз; інфекційне захворювання, наприклад, інфекція, зокрема, хронічна інфекція; медичне лікування, включаючи, але не обмежуючись ними, радіаційну терапію і медикаментозне лікування, наприклад, хіміотерапію (наприклад,

25 лікування блеомицином, метотрексатом, аміодароном, бусульфамом і/або нітрофурантоином). В одному варіанті здійснення фіброзний стан легені, що піддають лікуванню способами за винаходом, асоційований з (наприклад, є вторинним відносно нього) лікуванням раку, наприклад, лікуванням раку (наприклад, плоскоклітинного раку, тестикулярного раку, хвороби Ходжкіна блеомицином). В одному варіанті здійснення фіброзний стан легені асоційований з

30 аутоімунним порушенням сполучної тканини (наприклад, склеродермією або вовчаком, наприклад, SLE).

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан печінки. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан печінки вибраний з одного або більше наступних станів: жирова хвороба печінки, себорея (наприклад, неалкогольний стеатогепатит (NASH)), холестатичне захворювання печінки (наприклад, первинний жовчний цироз (PBC)), цироз, алкогольний фіброз печінки, травму жовчної протоки, біліарний фіброз або холангіопатії. В інших варіантах здійснення, фіброз печінки включає, але не обмежений ними, печінковий фіброз, пов'язаний із хронічним алкоголізмом, вірусною інфекцією, наприклад, гепатитом (наприклад, гепатитом C, B або D), аутоімунним гепатитом, неалкогольною жирною хворобою

40 печінки (NAFLD), прогресуючим обширним фіброзом, впливом токсинів або подразників (наприклад, спирту, фармацевтичних препаратів і екологічних токсинів).

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан серця. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан серця являє собою міокардіальний фіброз (наприклад, міокардіальний фіброз, асоційований з радіаційним міокардитом, ускладненням після операції (наприклад, міокардіальний післяопераційний фіброз), інфекційними захворюваннями (наприклад, хворобою Чагаса, бактеріальним, трихінельозним або грибовим міокардитом)); гранулематозом, метаболічними порушеннями (наприклад, кардіоміопатією, гемохроматозом); порушеннями розвитку (наприклад, уродженим кардіосклерозом); артеріосклеротичними порушеннями або дією токсинів або подразників (наприклад, лікарською кардіоміопатією,

50 лікарською кардіотоксичністю, алкогольною кардіоміопатією, отруєнням кобальтом). У деяких варіантах здійснення міокардіальний фіброз пов'язаний із запальним захворюванням серцевої тканини (наприклад, міокардіальний саркоїдоз). У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан, асоційований з інфарктом міокарда. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан, асоційований із застійною серцевою

55 недостатністю.

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан нирки. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан нирки вибраний з одного або більше наступних станів: нирковий фіброз (наприклад, хронічний нирковий фіброз), нефропатії, асоційовані з ушкодженням/фіброзом (наприклад, хронічні нефропатії, асоційовані з діабетом (наприклад, діабетична нефропатія)), вовчак, склеродермія нирки, гломерулярний нефрит, центральний

60

сегментальний гломерулярний склероз, IgA нефропатія, нирковий фіброз, асоційований із хронічним захворюванням нирок людини (CKD), хронічна прогресивна нефропатія (CPN), тубулоінтерстиціальний фіброз, обструкція сечоводу, хронічна уремія, хронічний внутрішньотканинний нефрит, радіаційна нефропатія, гломерулосклероз, прогресивний гломерулонефроз (PGN), ендотеліальна/тромботична мікроангіопатія, ВІЛ-асоційована нефропатія або фіброз, асоційований з дією токсину, подразника або хіміотерапевтичного агента. В одному варіанті здійснення фіброзний стан нирки являє собою склеродермію нирки. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан нирки являє собою трансплантаційну нефропатію, діабетичну нефропатію, вовчаковий нефрит або центральний сегментальний гломерулосклероз (FSGS).

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан шкіри. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан шкіри вибраний з одного або більше наступних станів: фіброз шкіри (наприклад, гіпертрофічне рубцювання, келоїд), склеродермія, нефрогенний системний фіброз (наприклад, що виникає в результаті дії гадолінію (який часто використовується як контрастна речовина для ЯМР) у хворих з тяжкою нирковою недостатністю) і келоїд.

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан шлунково-кишкового тракту. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан вибраний з одного або більше наступних станів: фіброз, асоційований зі склеродермією; індукований опроміненням фіброз травного тракту; фіброз, асоційований із запальним захворюванням передньої частини травного тракту, таким як хвороба Баррета стравоходу і хронічний гастрит, і/або фіброз, асоційований із запальним захворюванням нижньої частини кишечника, таким як запальне захворювання кишечника (IBD), неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан шлунково-кишкового тракту являє собою фіброз, асоційований зі склеродермією.

У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою фіброзний стан кісткового мозку або гематопоетичної тканини. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан кісткового мозку являє собою внутрішній симптом хронічної мієлопроліферативної пухлини кісткового мозку, такий як первинний мієлофіброз (також згаданий тут як ідіопатична мієлоїдна метаплазія або хронічний ідіопатичний мієлофіброз). В інших варіантах здійснення фіброз кісткового мозку асоційований з (наприклад, є вторинним відносно нього) злоякісним захворюванням або станом, викликаним клональним проліферативним захворюванням. В інших варіантах здійснення фіброз кісткового мозку асоційований з гематологічним порушенням (наприклад, гематологічним порушенням, вибраним з одного або більше порушень з числа справжньої поліцитемії, есенційної тромбоцитемії, мієлодисплазії, волосатоклітинного лейкозу, лімфоми (наприклад, Ходжкіна або неходжкінської лімфоми), множинної мієломи або хронічного мієлолейкозу (CML)). В інших варіантах здійснення фіброз кісткового мозку асоційований з (наприклад, є вторинним відносно них) негематологічним порушенням (наприклад, негематологічним порушенням, вибраним з метастазу солідної пухлини в кістковий мозок), аутоімунним порушенням (наприклад, системним червоним вовчаком, склеродермією, змішаним порушенням сполучної тканини або поліміозитом), інфекцією (наприклад, туберкульозом) або вторинним гіперпаратиреозом, пов'язаним з дефіцитом вітаміну D. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан являє собою ідіопатичний або лікарський мієлофіброз. У деяких варіантах здійснення фіброзний стан кісткового мозку або гематопоетичної тканини асоційований із системним червоним вовчаком або склеродермією.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю склеродермії. Склеродермія являє собою групу захворювань, що включають затвердіння й ущільнення шкіри і/або інших сполучних тканин. Склеродермія може бути локалізованою (наприклад, уражаючи тільки шкіру) або системним (наприклад, уражаючи інші системи, такі як, наприклад, кровоносні судини і/або внутрішні органи). Загальні симптоми склеродермії включають феномен Рейно, хворобу гастроєзофагеального рефлюксу і зміни шкіри (наприклад, опухлі пальці і кисті рук або потовщені шкірні плями). У деяких варіантах здійснення склеродермія є локалізованою, наприклад, морфеа або лінійна склеродермія. У деяких варіантах здійснення стан являє собою системний склероз, наприклад, локалізований системний склероз, дифузійний системний склероз або системний склероз без склеродермії.

Локалізована склеродермія (локалізований шкірний фіброз) включає морфеа і лінійну склеродермію. Морфеа, як правило, характеризується потовщеними плямами на шкірі овальної форми, які є білими в середині з фіолетовою межею. Лінійна склеродермія більш поширена в дітей. Симптоми лінійної склеродермії можуть з'явитися головним чином на одній стороні тіла. При лінійній склеродермії смужки або прожилки затверділої шкіри можуть розвинути на одній

або обох руках або ногах або на чолі. *En coup de sabre* (лобова лінійна склеродермія або морфеа *en coup de sabre*) є типом локалізованої склеродермії, як правило, що характеризується лінійними ураженнями скальпа або обличчя.

Системна склеродермія (системний склероз) включає, наприклад, локалізований системний склероз (також відомий як локалізований шкірний системний склероз або CREST-синдром), дифузійний системний склероз (також відомий як дифузійний шкірний системний склероз) і системний склероз без склеродермії. CREST означає наступні ускладнення, що можуть супроводжувати локалізовану склеродермію: кальціоз (наприклад, пальців), феномен Рейно, шлункову дисфункцію, склеродактилію і телеангіектазії. Як правило, локалізована склеродермія включає шкірні прояви, що, головним чином, торкаються кисті, руки й обличчя. Локалізований і дифузійний підтипи відрізняють на підставі ступеня ураження шкіри, причому при локалізованому захворюванні проксимальні частини кінцівок і корпус не уражаються. Див., наприклад, Denton, C.P. et al. (2006), *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2(3):134-143. Локалізований підтип також, як правило, включає тривалу попередню історію феномена Рейно, тоді як у дифузійному підтипі початок феномена Рейно може бути одночасним з іншими проявами або може відбутися пізніше. Як локалізований, так і дифузійний підтипи можуть торкатися внутрішніх органів. Типові вісцеральні прояви локалізованого системного склерозу включають ізольовану легеневу гіпертензію, тяжку участь кишечника і легеневий фіброз. Типові вісцеральні прояви дифузійного системного склерозу включають нирковий криз, фіброз легені і захворювання серця. Дифузійний системний склероз, як правило, швидко прогресує і впливає на велику площу шкіри й один або більше внутрішніх органів (наприклад, нирки, стравохід, серце або легені). Системний склероз без склеродермії являє собою рідке порушення, при якому в пацієнтів спостерігаються судинні і фіброзні ушкодження внутрішніх органів під час відсутності шкірного склерозу.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю запальних міопатій. У рамках винаходу, "запальні міопатії" охоплюють усі типи і прояви запальних міопатій. Приклади включають, але не обмежені ними, м'язову слабкість (наприклад, проксимальну м'язову слабкість), шкірну висипку, утому після ходьби або стояння, втрату стійкості або падіння, дисфагію, дисфонію, утруднене дихання, біль у м'язах, ніжні м'язи, зниження маси тілу, субфебрильну температуру тілу, запалення легень, світлочутливість, осадження кальцію (кальциноз) під шкірою або в м'язах, а також біологічні супутні обставинах запальних міопатій, як розкрито тут або як відомо в даній галузі техніки. Біологічні супровідні обставини запальних міопатій (наприклад, дерматоміозит) включають, наприклад, модифіковані (наприклад, збільшені) рівні цитокінів (наприклад, інтерферонів типу 1 (наприклад, IFN- α і/або IFN- β), інтерлейкінів (наприклад, IL-6, IL-10, IL-15, IL-17 і IL-18) і TNF- α), TGF- β , активуючого фактора В-клітин (BAFF), суперекспресію IFN індукційних генів (наприклад, IFN типу 1 індукційні гени). Інші біологічні супровідні обставини запальних міопатій можуть включати, наприклад, підвищену реакцію осідання еритроцитів (ESR) і/або підвищений рівень креатинінази. Інші біологічні супровідні обставини запальних міопатій можуть включати аутоантитіла, наприклад, аутоантитіла до синтетази (наприклад, анти-Jo1 антитіла), антитіла до часток впізнавання сигналу (анти-SRP), анти-Mi-2 антитіла, анти-p155 антитіла, анти-PM/Sci антитіла й анти-RNP антитіла.

Запальна міопатія може бути гострою запальною міопатією або хронічною запальною міопатією. У деяких варіантах здійснення запальна міопатія являє собою хронічну запальну міопатію (наприклад, дерматоміозит, поліміозит або міозит із включеними тільцями). У деяких варіантах здійснення запальна міопатія викликана алергічною реакцією, іншим захворюванням (наприклад, раком або колагенозом), дією токсичної речовини, лікарського засобу або збудника інфекції (наприклад, вірусу). У деяких варіантах здійснення запальна міопатія асоційована з вовчаком, ревматоїдним артритом або системним склерозом. У деяких варіантах здійснення запальна міопатія є ідіопатичною. У деяких варіантах здійснення запальна міопатія вибрана з поліміозиту, дерматоміозиту, міозиту з включеними тільцями і імуноопосередкованої некротичної міопатії. У деяких варіантах здійснення запальна міопатія являє собою дерматоміозит.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю шкірного захворювання (наприклад, дерматиту). У деяких варіантах здійснення способи за винаходом можуть зменшити симптоми, пов'язані зі шкірним захворюванням (наприклад, свербіж і/або запалення). У деяких таких варіантах здійснення сполуку за винаходом вводять топічно (наприклад, у формі топічного крему, очних крапель, назальних крапель або назального спрею). У деяких таких варіантах здійснення сполука являє собою інгібітор дельта PI3K (наприклад, інгібітор PI3K, який демонструє більше інгібування дельта

PI3K, ніж інших ізоформ PI3K). У деяких варіантах здійснення інгібітор дельта PI3K запобігає дегрануляції тучних клітин.

У рамках винаходу, «шкірне захворювання» включає будь-як запальне захворювання шкіри (наприклад, екзему або дерматит, наприклад, контактний дерматит, atopічний дерматит, герпетиформний дерматит, себорейний дерматит, грошоподібний дерматит, застійний дерматит, періоральний дерматит), а також супутні симптоми (наприклад, шкірну висипку, свербіж (коросту), набрякання (набряк), сінну лихоманку, анафілаксію). Часто такі шкірні захворювання викликані алергеном. У рамках винаходу, «шкірне захворювання» також включає, наприклад, шкірну висипку (наприклад, алергійні висипання, наприклад, висипання внаслідок дії алергенів, таких як отрутний плющ, отрутний дуб або отрутний сумах, або висипання, викликані іншими захворюваннями або станами), укуси комах, легкі опіки, сонячні опіки, легкі порізи і подряпини. У деяких варіантах здійснення симптом, асоційований із запальною міопатією, або шкірне захворювання або симптом, асоційований зі шкірним захворюванням, є шкірною висипкою або свербіжем (коростою), викликаним шкірною висипкою.

Шкірне захворювання (наприклад, шкірна висипка) може бути спонтанним, або воно може бути викликане, наприклад, дією алергену (наприклад, отрутного плюща, отрутного дуба або отрутного сумаху), лікарськими засобами, їжею, укусом комах, леткими препаратами, емоційним стресом, дією високої температури, дією холоду або фізичним навантаженням. У деяких варіантах здійснення шкірне захворювання являє собою шкірну висипку (наприклад, що зудить висипку, наприклад, утрикарію). У деяких варіантах здійснення шкірне захворювання являє собою укуси комах. У деяких варіантах здійснення шкірне захворювання асоційоване з іншим захворюванням (наприклад, запальною міопатією, наприклад, дерматоміозитом).

У деяких варіантах здійснення пацієнт (наприклад, пацієнт, який потребує лікування запальної міопатії і/або шкірного захворювання) демонструє підвищений рівень або збільшену активність IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 або їхньої комбінації. У деяких варіантах здійснення пацієнт демонструє підвищений рівень IFN- α . У деяких варіантах здійснення, лікування (наприклад, зменшення або інгібування) запальної міопатії або шкірного захворювання включає інгібування (наприклад, зменшення рівня або зменшення біологічної активності) одного або більше IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-8 або IL-1 у пацієнта або в зразку, отриманому від пацієнта. У деяких варіантах здійснення спосіб зменшує рівень IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-8 або IL-1 у або пацієнта в зразку, отриманому від пацієнта. У деяких варіантах здійснення спосіб зменшує рівень IFN- α у пацієнта або в зразку, отриманому від пацієнта. У деяких варіантах здійснення рівень IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-8 або IL-1 є рівнем, оцінюваним у зразку цільної крові або PBMCs. У деяких варіантах здійснення рівень IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-8 або IL-1 є рівнем, оцінюваним у зразку, отриманому біопсією шкіри або біопсією м'яза. У деяких варіантах здійснення зразок одержують біопсією шкіри.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю міозиту. У рамках винаходу, «міозит» охоплює всі типи і прояви міозиту. Приклади включають, але не обмежені ними, осифікуючий міозит, фіброміозит, ідіопатичні запальні міопатії, дерматоміозит, ювенільний дерматоміозит, поліміозит, міозит із включеними тільцями і піоміозит. В одному варіанті здійснення, захворювання або порушення являє собою дерматоміозит. Винахід також стосується способу лікування, профілактики і/або контролю одного або більше симптомів, пов'язаних з міозитом. Приклади симптомів включають, але не обмежені ними: м'язову слабкість; утруднення в підйомі рук; проблеми ковтання або дихання; біль у м'язах; хворобливість м'язів; утому; лихоманку; проблеми з легенею; шлунково-кишкові виразки; перфорації кишечника; кальциноз під шкірою; хворобливість; артрит; зниження маси тіла; і висипання.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю вовчака. У рамках винаходу, «вовчак» стосується всіх типів і проявів вовчака. Приклади включають, але не обмежені ними, системний червоний вовчак; вовчаковий нефрит; шкірні прояви (наприклад, прояви, помічені при шкірному червоному вовчаку, наприклад, ураження шкіри або висипання); вовчак центральної нервової системи; серцево-судинні, легеневі, печінкові, гематологічні, шлунково-кишкові і скелетно-м'язові прояви; червоний вовчак немовляти; системний червоний вовчак дитячого віку; лікарський червоний вовчак; антифосфоліпідний синдром; і додаткові синдроми дефіциту, що приводять до проявів вовчака. В одному варіанті здійснення вовчак являє собою системний червоний вовчак (SLE), шкірний червоний вовчак (CLE), лікарський вовчак або вовчак немовляти. В іншому варіанті здійснення вовчак являє собою CLE, наприклад, гострий шкірний червоний вовчак (ACLE), підгострий шкірний червоний вовчак (SCLE), нестійкий шкірний червоний вовчак (також відомий як червоний вовчак tumidus (LET)) або хронічний шкірний вовчак. У деяких варіантах здійснення

нестійкий CLE являє собою хронічний дискоїдний червоний вовчак (CDLE) або глибокий червоний вовчак (LEP) (також відомий як червоний вовчак-панікуліт). Типи, симптоми і патогенез CLE описані, наприклад, у Wenzel et al. (2010), Lupus, 19, 1020-1028.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, профілактики і/або контролю синдрому Шегрена. У рамках винаходу, "синдром Шегрена" стосується всіх типів і проявів синдрому Шегрена. Приклади включають, але не обмежені ними, первинний і вторинний синдром Шегрена. Винахід також стосується способу лікування, профілактики і/або контролю одного або більше симптомів, пов'язаних із синдромом Шегрена. Приклади симптомів включають, але не обмежені ними: сухі очі; ксеростомію; біль у суглобах; набряк; ригідність; набрякання слинних залоз; шкірну висипку; суху шкіру; сухість піхви; неминаючий сухий кашель; і пролонговану утому.

У деяких варіантах здійснення симптом, пов'язаний з захворюванням або порушенням, зменшується щонайменше на 10%, щонайменше 20%, щонайменше 30%, щонайменше 40%, щонайменше 50%, щонайменше 60%, щонайменше 70%, щонайменше 80%, щонайменше 90% або щонайменше 95% відносно рівня контролю. Рівень контролю включає будь-який прийнятний контроль, відомий у даній галузі техніки. Наприклад, рівень контролю може бути рівнем попередньої обробки в зразку або в пацієнта, або це може бути рівень у контрольній популяції (наприклад, рівень у пацієнтів, у яких немає захворювання або порушення, або рівень у зразках, отриманих з пацієнтів, у яких немає захворювання або порушення). У деяких варіантах здійснення зменшення є статистично значним, наприклад, по оцінці з використанням прийнятного параметричного або непараметричного статистичного порівняння.

Комбінована терапія

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів комбінованої терапії, у якій агент, відомий як модулюючий інші провідні шляхи, або інші компоненти того ж самого шляху, або навіть перекривні набори цільових ферментів, використовується в комбінації зі сполукою за винаходом або її фармацевтично прийнятною формою (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні). В одному аспекті така терапія включає, але не обмежена ними, комбінацію сполуки за винаходом з хіміотерапевтичними агентами, терапевтичними антитілами і променевою терапією, щоб забезпечити синергічний або адитивний терапевтичний ефект.

Під «у комбінації з» не мається на увазі, що інша терапія і модулятор PI3K повинні бути введені в той самий час і/або складені для спільної доставки, хоча ці способи доставки знаходяться в рамках цього розкриття. Сполука за винаходом може бути введена одночасно з, до (наприклад, за 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або за 16 тижнів до цього), або після (наприклад, через 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після цього) одного або більше інших методів лікування (наприклад, одного або більше інших додаткових агентів). У цілому кожен терапевтичний агент вводять у дозі і/або за графіком часу, визначеному для цього особливого агента. Інший терапевтичний агент може бути введений зі сполукою за винаходом в єдиній композиції або окремо в різних композиціях. Потрібна терапія тут також розглядається.

У цілому очікується, що додаткові терапевтичні агенти, використовувані в комбінації, можуть бути використані на рівнях, що не перевищують рівні, на яких вони використовуються індивідуально. У деяких варіантах здійснення рівні, використовувані в комбінації, будуть нижче, ніж використовувані індивідуально.

У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом являє собою першу лінію лікування раку або гематологічного злоякісного утворення, тобто, вона використовується в пацієнта, якому раніше не вводили інший лікарський засіб або терапію, призначені для лікування раку або гематологічного злоякісного утворення, або одного або більше їхніх симптомів.

В інших варіантах здійснення сполука за винаходом являє собою другу лінію лікування раку або гематологічного злоякісного утворення, тобто, вона використовується в пацієнта, якому раніше вводили інший лікарський засіб або терапію, призначені для лікування раку або гематологічного злоякісного утворення, або одного або більше їхніх симптомів.

В інших варіантах здійснення сполука за винаходом являє собою третю або четверту лінію лікування раку або гематологічного злоякісного утворення, тобто, вона використовується в пацієнта, якому раніше вводили два або три інші лікарські засоби або терапії, призначених для лікування раку або гематологічного злоякісного утворення, або одного або більше їхніх симптомів.

У варіантах здійснення, де вводять два агенти, агенти можуть вводитися в будь-якому порядку. Наприклад, ці два агенти можуть бути введені паралельно (тобто, по суті в той же час, або в межах того ж самого лікування) або послідовно (тобто, один негайно після іншого, або альтернативно, із проміжком між їх уведенням). У деяких варіантах здійснення сполуку за винаходом вводять послідовно (тобто, після першого терапевтичного засобу).

В одному аспекті сполука за винаходом, або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом, може демонструвати синергічну або адитивну ефективність при введенні в комбінації з агентами, що інгібують продукцію або активність IGE. Така комбінація може зменшити небажаний ефект високого рівня IGE, пов'язаний з використанням одного або більше інгібіторів PI3K- δ , якщо такий ефект має місце. Це може бути особливо корисно в лікуванні аутоімунних порушень і запальних захворювань (AIID), таких як ревматоїдний артрит. Крім того, введення інгібіторів PI3K- δ , PI3K- γ або PI3K- δ/γ , як описано тут, у комбінації з інгібіторами mTOR може також демонструвати синергію через посилене інгібування шляху PI3K.

В окремому, але зв'язаному аспекті, винахід стосується комбінованого лікування захворювання, асоційованого з PI3K- δ , що включає введення пацієнту інгібітору PI3K- δ і агента, що інгібує продукцію або активність IGE. Інші приклади інгібіторів PI3K- δ застосовні для цієї комбінації, і вони описані, наприклад, у патенті США № 6,800,620, включеному в даний опис шляхом посилання. Таке комбіноване лікування особливо корисне для лікування аутоімунних захворювань і запальних захворювань (AIID), включаючи, але не обмежуючи ним, ревматоїдний артрит.

Агенти, що інгібують продукцію IGE, відомі в даній галузі техніки, і вони включають, але не обмежені ними, один або більше TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойну кислоту, рапаміцин, аналоги рапаміцину (тобто, рапалоги), інгібітори TORC1, інгібітори TORC2 і будь-які інші сполуки, що інгібують mTORC1 і mTORC2. Агенти, що інгібують активність IGE, включають, наприклад, антитіла анти-IgE, такі як, наприклад, омалізумаб і TNX-901.

Для лікування аутоімунних захворювань сполука за винаходом, або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом, може використовуватися в комбінації з лікарськими засобами, що прописуються звичайно, включаючи, але не обмежуючись ними, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex® і Rebif®. Для лікування респіраторних захворювань сполуки за винаходом, або їх фармацевтично прийнятні форми, або фармацевтичні композиції, можуть бути введені в комбінації з лікарськими засобами, що прописуються звичайно, включаючи, але не обмежуючись ними, Xolair®, Advair®, Singulair® і Spiriva®.

Сполуки за винаходом або їх фармацевтично прийнятні форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичні композиції за винаходом, можуть бути складені або введені разом з іншими агентами, що полегшують симптоми запальних захворювань, таких як енцефаломієліт, астма й інші захворювання, описані тут. Ці агенти включають нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAIDs), наприклад, ацетилсаліцилову кислоту; ібупрофен; напроксен; індометацин; набуметон; толметин; і т. д. Кортикостероїди використовуються для зменшення запалення і придушення активності імунної системи. Прикладом лікарського засобу цього типу є преднізон. Хлорохін (арален) або гідроксихлорохін (палквеніл) можуть також використовуватися в деяких осіб, що страждають на вовчак. Вони можуть бути запропоновані для шкірних і суглобних симптомів вовчака. Імуран (Imuran) і циклофосфамід (Cytoxan) придушують запалення і мають тенденцію придушувати імунну систему. Інші агенти, наприклад, метотрексат і циклоспорин, використовуються для контролю симптомів вовчака. Антикоагулянти використовуються для воспрепятствования швидкому згортанню крові. Їхній діапазон простягається від аспірину в дуже низькій дозі, що перешкоджає склеюванню тромбоцитів, до гепарину/кумадину. Інші сполуки, використовувані в лікуванні вовчака, включають белімумаб (Benlysta®).

В іншому аспекті винахід стосується фармацевтичної композиції для інгібування росту аномальних клітин у пацієнта, що включає кількість сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), у комбінації з кількістю протиракового агента (наприклад, хіміотерапевтичного агента). Множина хіміотерапевтичних засобів у даний час відома в даній галузі техніки і може використовуватися в комбінації зі сполукою за винаходом.

У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб вибраний з мітотичних інгібіторів, алкілувальних агентів, антиметаболітів, інтеркалувальних антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антигормонів, інгібіторів ангиогенезу й антиандрогенів. Необмежувальними прикладами є хіміотерапевтичні агенти, цитотоксичні речовини і непептидні малі молекули, такі як Gleevec® (імаїніб мезилат), Velcade® (бортезоміб), Casodex™ (бікалутамід), Iressa® (гефіїніб), Tarceva® (ерлотиніб) і Adriamycin® (доксорубіцин), а також хазяїн хіміотерапевтичних агентів. Необмежувальні приклади хіміотерапевтичних агентів включають алкілувальні агенти, такі як тіотепа і циклофосфамід (CYTOXAN™); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азириди, такі як бензодоба, карбоксон, метуредоба й уредоба; етиленіміни і метиламеламіни, включаючи алтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилломеламін; інгібітори ВТК, такі як ібруїніб (PCI-32765), AVL-292, дасатиніб, LFM-AI3, ONO-WG-307 і GDC-0834; інгібітори HDAC, такі як вориностат, ромідепсин, панобіностат, вальпроєва кислота, беліностат, моетіностат, абрексіностат, ентіностат, SB939, ресміностат, гівіностат, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 і кеветрин; інгібітори EZH₂, такі як, але не обмежуючись ними, EPZ-6438 (N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)метил)-5-(етил(-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-4-метил-4'-(морфолінометил)-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксамід), GSK-126 ((S)-1-(втор-бутил)-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл)метил)-3-метил-6-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1Н-індол-4-карбоксамід), GSK-343 (1-ізопропіл-N-((6-метил-2-оксо-4-пропіл-1,2-дигідро-піридин-3-іл)метил)-6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-1Н-індазол-4-карбоксамід), EI1, 3-деазанплатоцин (DNNer, 5R-(4-аміно-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-3-(гідроксиметил)-3-циклопентен-1S,2R-діол), дуплекси малих інтерферуючих РНК (siРНК), спрямованих проти EZH₂ (S. M. Elbashir et al., Nature 411:494-498 (2001)), ізоіквіритигенін і приведені, наприклад, у публікаціях США 2009/0012031, 2009/0203010, 2010/0222420, 2011/0251216, 2011/0286990, 2012/0014962, 2012/0071418, 2013/0040906 і 2013/0195843, які усі включені в даний опис шляхом посилання; інгібітори JAK/STAT, такі як лестауртиніб, тофациїніб, руксолитиніб, пакритиніб, СҮТ387, барицитиніб, GLPG0636, TG101348, INCB16562, CP-690550 і AZD1480; інгібітори PKC-β, такі як ензастаурин; інгібітори SYK, такі як, але не обмежуючись ними, GS-9973, R788 (fostamatinib), PRT 062607, R⁴06, (S)-2-(2-(3,5-диметилфеніл)аміно)піримідин-4-іл)-N-(1-гідроксипропан-2-іл)-4-метилтіазол-5-карбоксамід, R112, GSK143, BAY61-3606, PP2, PRT 060318, R³48 і приведені, наприклад, у публікаціях США 2003/0113828, 2003/0158195, 2003/0229090, 2005/0075306, 2005/0232969, 2005/0267059, 2006/0205731, 2006/0247262, 2007/0219152, 2007/0219195, 2008/0114024, 2009/0171089, 2009/0306214, 2010/0048567, 2010/0152159, 2010/0152182, 2010/0316649, 2011/0053897, 2011/0112098, 2011/0245205, 2011/0275655, 2012/0027834, 2012/0093913, 2012/0101275, 2012/0130073, 2012/0142671, 2012/0184526, 2012/0220582, 2012/0277192, 2012/0309735, 2013/0040984, 2013/0090309, 2013/0116260, і 2013/0165431, які усі включені в даний опис шляхом посилання; подвійний інгібітор SYK/JAK, такий як PRT2070; азотні гірчиці, такі як бендамустин, хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, меклоретамін, меклоретамін оксид гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урамустин; нітрососечовини, такі як кармустин, хлорозотоцин, фотемуїн, ломуїн, німуїн, ранімуїн; антибіотики, такі як аклаїноміцини, актинміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцин, кактиноміцин, каліхеаміцин, карабіцин, карміноміцин, карзинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцин С, мікофенолова кислота, ноґаламіцин, оливоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фтороурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, пралатрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксиуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин, андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; засоби, які пригнічують функції надниркових залоз, такі як аміноглутетимід, мітотан, трилостан; компенсатор фолієвої кислоти, такий як фолінова кислота; ацеглатон; альдофосфамід глікозид; амінолевулінова кислота; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен; едатрексат; дефофамін; демекольцин; діазиквон; елфомітин; еліптиній ацетат; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентинан; лонідамін; мітогуазон; мітоксантрон; мопідамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; подофілінова кислота; 2-етилгідрозид; прокарбазин; PSK.R™, разоксан; сизофіран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриетиламін; уретан; віндезин;

дакарбазин; манномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид (Ara-C); циклофосфамід; тіотепа; таксани, наприклад, паклітаксел (наприклад, TAXOL™) і доцетаксел (наприклад, TAXOTERE™) і ABRAXANE® (частинки паклітакселу, пов'язані з білком); ретиноєва кислота; еспераміцини; капецитабін; і фармавцетично прийнятні форми (наприклад, фармавцетично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні) будь-якого з вищезгаданих засобів. Також у рамки винаходу включені як прийнятні хіміотерапевтичні кондиціонери клітин антигормональні агенти, які регулюють або інгібують дію гормонів на пухлині, такі як антиестрогени, включаючи, наприклад, тамоксифен (Nolvadex™), ралоксифен, інгібуючі ароматазу 4(5)-імідазоли, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон і тореміфен (Fareston); і антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гoserелін; хлорамбуцил; гемцитабін; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; платинові аналоги, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; платина; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоміцин С; мітоксантрон; вінкрисдин; вінорелбін; навелбін; новантрон; теніпозид; дауноміцин; аміноптерин; кселода; ібандронат; камптотецин-11 (CPT-11); інгібітор топоізомерази RFS 2000; дифторметилорнітин (DMFO). Якщо бажано, сполуки або фармацевтична композиція за винаходом можуть використовуватися в комбінації з лікарськими засобами, що прописуються звичайно, проти раку, такими як Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, абаговомаб, акридин карбоксамід, адекватумумаб, 17-N-аліламіно-17-деметоксигелданамицин, алфарадин, алвоцидид, 3-амінопіридин-2-карбоксальдегід тіосемікарбазон, амонафід, антрацендіон, анти-CD22 імунотоксини, протипухлинний засіб, антионкогенні трави, апазиквон, атипримод, імуран, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бірикодар, бросталіцин, бріостатин, бутіонин сульфоксимін, CBV (хіміотерапія), калікулін, кризотиніб, неспецифічні протипухлинні агенти, що порушують клітинний цикл, дихлороцтова кислота, дискодермолід, елсамітруцин, еноцитабін, епотилон, ерибулін, еверолімус, ексатекан, ексисулінд, феругінол, фородесин, фосфестрол, режим ICE хіміотерапії, IT-101, імексон, іміквімод, індокарбазол, ірофулвен, ланіквідар, ларотаксел, леналідомід, лукантон, луртотекан, мафосфамід, мітозолемід, нафоксидин, недаплатин, олапарид, ортатаксел, PAC-1, папайя, піксантрон, інгібітор протеасоми, ребеккаміцин, резиквімод, рубітекан, SN-38, саліноспорамід А, сапацитабін, Стенфорд V, свайнсонін, талапорфін, тариквідар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатин тетранітрат, тріс(2-хлоретил)амін, троксацитабін, урамустин, вадимезан, вінфлунон, ZD6126 і зосуквідар.

У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб вибраний з інгібіторів хеджхог-білка, включаючи, але не обмежуючи ним, IPI-926 (Див. патент США 7,812,164). Інші прийнятні інгібітори хеджхог-білка включають, наприклад, описані і розкриті в патенті США 7,230,004, публікації заявки на патент США № 2008/0293754, публікації заявки на патент США № 2008/0287420 і публікації заявки на патент США № 2008/0293755, усі дані яких включені в даний опис за допомогою посилань. Приклади інших прийнятних інгібіторів хеджхог-білка включають описані в публікаціях заявок на патент США 2002/0006931, 2007/0021493 і 2007/0060546 і Міжнародних публікаціях WO 2001/19800, WO 2001/26644, WO 2001/27135, WO 2001/49279, WO 2001/74344, WO 2003/011219, WO 2003/088970, WO 2004/020599, WO 2005/013800, WO 2005/033288, WO 2005/032343, WO 2005/042700, WO 2006/028958, WO 2006/050351, WO 2006/078283, WO 2007/054623, WO 2007/059157, WO 2007/120827, WO 2007/131201, WO 2008/070357, WO 2008/110611, WO 2008/112913 і WO 2008/131354, причому кожне із джерел включене у даний опис шляхом посилання. Додаткові приклади інгібіторів хеджхог-білка включають, але не обмежені ними, GDC-0449 (також відомий як RG3616 або вісморедіб) описаний, наприклад, у Von Hoff D. et al., N. Engl. J. Med. 2009; 361(12):1164-72; Robarge K.D. et al., Bioorg Med Chem Lett. 2009; 19(19):5576-81; Yauch, R. L. et al. (2009) Science 326: 572-574; Scienceexpress: 1-3 (10,1126/science,1179386); Rudin, C. et al. (2009) New England J of Medicine 361-366 (10,1056/nejma0902903); BMS-833923 (також відомий як XL139) описаний, наприклад, у Siu L. et al., J. Clin. Oncol. 2010; 28:15s (suppl; abstr 2501); і National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT00670189; LDE-225, описаний, наприклад, у Pan S. et al., ACS Med. Chem. Lett., 2010; 1(3): 130-134; LEQ-506, описаний, наприклад, у National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT01106508; PF-04449913, описаний, наприклад, у National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT00953758; антагоністи шляху хеджхог-білка розкриті в публікації заявки на патент США № 2010/0286114; SMOi2-17, описаний, наприклад, у публікації заявки на патент США № 2010/0093625; SANT-1 і SANT-2, описані, наприклад, у Rominger C.M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009; 329(3):995-1005; 1-піперазиніл-4-арилфталазини або їхні аналоги, описані в Lucas B.S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010; 20(12):3618-22.

Інші гормональні терапевтичні засоби і хімотерапевтичні агенти включають, але не обмежені ними, антиестрогени (наприклад, тамоксифен, ралоксифен і мегестрол ацетат), агоністи LHRH (наприклад, гoserелін і лейпролід), антиандрогени (наприклад, флутамід і бікалутамід), фотодинамічні терапевтичні засоби (наприклад, вертопорфін (BPD-MA), фталоціанін, фотосенсибілізатор Pс4 і деметокси-гіпокрелін (2BA-2-DMHA)), азотні гірчиці (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід, трофосфамід, хлорамбуцил, естрамустин і мелфалан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин (BCNU) і ломустин (CCNU)), алкілсульфонати (наприклад, бусульфан і треосульфат), триазини (наприклад, дакарбазин, темозоломід), сполуки, які містять платину (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрестин, вінбластин, віндезин і вінорелбін), таксоїди або таксани (наприклад, паклітаксел або еквівалент паклітакселу, такий як альбумін-зв'язана наночастинка паклітакселу (абраксан), зв'язаний з докозагексаєною кислотою паклітаксел (DNA-паклітаксел, тексопрексин), поліглутамат-зв'язаний паклітаксел (PG-паклітаксел, паклітаксел поліглумекс, CT-2103, XYOTAX), активовані пухлиною проліки (TAP) ANG1005 (Angioper-2, зв'язаний із трьома молекулами паклітакселу), паклітаксел-EC-1(паклітаксел, зв'язаний з erbB2-розпізнавальним пептидом EC-1) і кон'югований із глюкозою паклітаксел, наприклад, 2'-паклітаксел-метил-2-глюкопіранозил сукцинат; доцетаксел, таксол), епіподофіліни (наприклад, етопозид, етопозид фосфат, теніпозид, топотекан, 9-амінокаптотецин, камптоїринотекан, іринотекан, криснатол, мітоміцин C), антиметаболіти, інгібітори DHFR (наприклад, метотрексат, дихлорметотрексат, триметотрексат, едатрексат), інгібітори дегідрогенази IMP (наприклад, мікофенолова кислота, тіазофуридин, рибавірин і EICAR), інгібітори рибонуклеотид редуктази (наприклад, гідроксисечовина і дефероксамін), аналоги урацилу (наприклад, 5-фторурацил (5-FU), флоксуридин, доксіфлуридин, ралтитрексед, тегафур-урацил, капецитабін), аналоги цитозину (наприклад, цитарабін (ara C, цитозин арабінозид) і флударабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин і тіогуанін), аналоги Вітаміну D3 (наприклад, EB 1089, CB 1093 і KN 1060), інгібітори ізопренілювання (наприклад, ловастатин), допамінергічні нейротоксини (наприклад, іон 1-метил-4-фенілпіридинію), інгібітори клітинного циклу (наприклад, стауроспорин), актиноміцин (наприклад, актиноміцин D, дактиноміцин), блеоміцин (наприклад, блеоміцин A2, блеоміцин B2, пепломіцин), антрацикліни (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, ПЕГільований ліпосомний доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, пірарубіцин, зорубіцин, мітоксантрон), інгібітори MDR (наприклад, верапаміл), інгібітори Ca²⁺ АТФ-ази (наприклад, тапсигаргін), талідомід, леналідомід (REVLIMID®), інгібітори тирозин кінази (наприклад, акситиніб (AG013736), босутиніб (SKI-606), цедираніб (RECENTIN™, AZD2171), дасатиніб (SPRYCEL®, BMS-354825), ерлотиніб (TARCEVA®), гефитиніб (IRESSA®), іматиніб (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), лапатиніб (TYKERB®, TYVERB®), лестауртиніб (CEP-701), нератиніб (HKI-272), нілотиніб (TASIGNA®), семаксаніб (семаксиніб, SU5416), сунітиніб (SUTENT®, SU11248), тоцераніб (PALLADIA®), вандетаніб (ZACTIMA®, ZD6474), ваталаніб (PTK787, PTK/ZK), трастузумаб (HERCEPTIN®), бевацизумаб (AVASTIN®), ритуксимаб (RITUXAN®), цетуксимаб (ERBITUX®), панітумумаб (VECTIBIX®), ранібізумаб (Lucentis®), сорафеніб (NEXAVAR®), еверолімус (AFINITOR®), алемтузумаб (CAMPATH®), гемтузумаб озогаміцин (MYLOTARG®), темсиролімус (TORISEL®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довитиніб лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CІPIЙ-11981, тивозаніб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 i/або XL228), інгібітори протеасоми (наприклад, бортезоміб (Velcade)), інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, темсиролімус (CCI-779), еверолімус (RAD 001), ридафоролімус, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) і OSI-027 (OSI)), облімерсен, гемцитабін, карміноміцин, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамід, дакарбазин, прокарбазин, преднізолон, дексаметазон, камптотецин, плікаміцин, аспарагіназа, аміноптерин, метоптерин, порфіроміцин, мелфалан, леуросидин, леуросин, хлорамбуцил, трабектедин, прокарбазин, дискодермолід, карміноміцин, аміноптерин і гексаметил меламін.

Приклади біотерапевтичних агентів включають, але не обмежені ними, інтерферони, цитокіни (наприклад, фактор некрозу пухлини, інтерферон α, інтерферон γ), вакцини, гематопоетичні фактори росту, моноклональну серотерапію, імуностимулятори i/або імуномодулювальні агенти (наприклад, IL-1, 2, 4, 6 або 12), фактори росту імуноцитів (наприклад, GM-CSF) і антитіла (наприклад, герцептин (трастузумаб), T-DM1, AVASTIN (бевацизумаб), ERBITUX (цетуксимаб), Vectibix (панітумумаб), Rituxan (ритуксимаб), Vectix (тититумумаб) або Perjeta (пертузумаб)).

В одному варіанті здійснення біотерапевтичний агент являє собою антитіло анти-CD37, таке як, але не обмежуючись ними, IMG529, K7153A і TRU-016. В іншому варіанті здійснення біотерапевтичний агент являє собою антитіло анти-CD20, таке як, але не обмежуючись ними, ¹³¹I тозитумомаб, ⁹⁰Y ібритумомаб, ¹¹¹I ібритумомаб, обінутузумаб і офатумумаб. В іншому варіанті здійснення біотерапевтичний агент являє собою антитіло анти-CD52, таке як, але не обмежуючись ним, алектумумаб.

У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб вибраний з інгібіторів HSP90. Інгібітор HSP90 може бути похідним гелданаміцину, наприклад, інгібітором бензохінон або гігрохінон ансаміцину HSP90 (наприклад, IPI-493 і/або IPI-504). Необмежувальні приклади інгібіторів HSP90 включають IPI-493, IPI-504, 17-AAG (також відомий як танеспіміцин або CNF-1010), BIIB-021 (CNF-2024), BIIB-028, AUY-922 (також відомий як VER-49009), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, макбецин (наприклад, Macbecin I, Macbecin II), CCT-018159, CCT-129397, PU-H71 або PF-04928473 (SNX-2112).

У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб вибраний з інгібіторів PI3K (наприклад, включаючи приведені тут інгібітори PI3K і не приведені тут інгібітори PI3K). В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор дельта і гамма ізоформи PI3K. В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор дельта ізоформи PI3K. В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор гамма ізоформи PI3K. У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор альфа-ізоформи PI3K. В інших варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор однієї або більше альфа, бета, дельта і гамма ізоформ PI3K. Приклади інгібіторів PI3K, що можуть використовуватися в комбінації, описані, наприклад, у WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556; US 2009/0312310 і US 2011/0046165, причому кожне із джерел включене у даний опис шляхом посилання. Додаткові інгібітори PI3K, що можуть використовуватися в комбінації з фармацевтичними композиціями, включають, але не обмежені ними, AMG-319, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL499, XL756, XL147, PF-4691502, BKM 120, CAL-101 (GS-1101), CAL 263, SF1126, PX-886 і подвійний інгібітор PI3K (наприклад, Novartis BEZ235). В одному варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою ізохінолінон.

В одному варіанті здійснення гамма PI3K селективна сполука селективно інгібує гамма ізоформу PI3K у порівнянні з дельта ізоформою PI3K. В одному варіанті здійснення гамма PI3K селективна сполука має відношення селективності дельта/гамма більше ніж 1, більше ніж приблизно 5, більше ніж приблизно 10, більше ніж приблизно 50, більше ніж приблизно 100, більше ніж приблизно 200, більше ніж приблизно 400, більше ніж приблизно 600, більше ніж приблизно 800, більше ніж приблизно 1000, більше ніж приблизно 1500, більше ніж приблизно 2000, більше ніж приблизно 5000, більше ніж приблизно 10000 більше або ніж приблизно 20000. В одному варіанті здійснення гамма PI3K селективна сполука має відношення селективності дельта/гамма в діапазоні від більше ніж 1 до приблизно 5, від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 10 до приблизно 50, від приблизно 50 до приблизно 850, або більше ніж приблизно 850. В одному варіанті здійснення відношення селективності дельта/гамма визначають, ділячи IC₅₀ сполуки проти дельта ізоформи PI3K на IC₅₀ сполуки проти гамма ізоформи PI3K.

Наприклад, сполука за винаходом з відношенням селективності дельта/гамма більша ніж 150 може бути скомбінована зі сполукою, що має відношення селективності гамма/дельта 1000, у різних кількостях (наприклад, відношення 10:1 або 40:1 гамма селективної сполуки і дельта селективної сполуки), щоб забезпечити синергічний ефект у клітинних лініях (наприклад, клітинні лінії дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, такі як SU-DHL-4).

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу застосування сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичної композиції за винаходом, у комбінації з радіаційною терапією в інгібуванні росту аномальних клітин або лікуванні гіперпроліферативного порушення в пацієнта. Методи застосування радіаційної терапії відомі в даній галузі техніки, і ці методи можуть використовуватися в комбінованій терапії, описаній тут. Уведення сполуки за винаходом в цій комбінованій терапії, може бути визначено, як описано тут.

Радіаційна терапія може бути використана за допомогою одного з декількох способів або комбінації способів, включаючи, без обмеження, зовнішню променеву терапію, внутрішню радіаційну терапію, імплантоване джерело опромінення, стереотактичну радіохірургію, системну радіаційну терапію, променеву терапію і постійну або тимчасову внутрішньотканинну брахітерапію. Термін «брахітерапія», у рамках винаходу, стосується радіаційної терапії, забезпечуваної просторово локалізованим радіоактивним матеріалом, впровадженим у тіло в

місце пухлини або поруч з пухлиною або в місце іншого проліферативного захворювання тканини. Цей термін без обмеження включає дію радіоактивних ізотопів (наприклад, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 і радіоактивні ізотопи Lu). Прийнятні радіаційні джерела для використання як кондиціонера клітин, як передбачено тут, включають як
 5 тверді, так і рідкі речовини. Як необмежувальний приклад радіаційне джерело може бути радіонуклідом, таким як I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 як тверде джерело, I-125 як тверде джерело або іншими радіонуклідами, які випромінюють фотони, бета частинки, гамма радіацію або інші терапевтичні промені. Радіоактивний матеріал може також бути рідиною, отриманою з будь-якого розчину радіонукліда(ів), наприклад, розчину I-125 або I-131, або радіоактивна рідина
 10 може бути отримана з використанням суспензії прийнятої рідини, що містить дрібні частинки твердих радіонуклідів, таких як Au-198, Y-90. Крім того, радіонуклід(и) може бути отриманий у гелі або радіоактивних мікросферах.

Не обмежуючись якою-небудь теорією, сполука за винаходом, або її фармавцетично прийнятна форма (наприклад, фармавцетично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом, може зробити
 15 аномальні клітини більш чутливими до обробки радіацією з метою убити і/або загальмувати ріст таких клітин. Відповідно винахід стосується способу сенсibilізації аномальних клітин у пацієнта до обробки радіацією, що включає введення пацієнту кількості сполуки за винаходом, або її фармавцетично прийнятої форми (наприклад, фармавцетично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), ефективної в сенсibilізації аномальних клітин до обробки радіацією. Кількість сполуки, використовуваної в цьому способі, може бути визначена відповідно до засобів для встановлення ефективних кількостей таких сполук,
 20 описаних тут.

В одному варіанті здійснення сполука за винаходу або її фармавцетично прийнятна форма (наприклад, фармавцетично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом, може використовуватися в комбінації з кількістю однієї або більше речовин, вибраних з агентів проти ангіогенезу, інгібіторів трансдукції сигналів і антипроліферативних агентів, інгібіторів гліколізу або інгібіторів аутофагії.

Інші терапевтичні агенти, такі як інгібітори MMP-2 (матриксна металопротеїназа 2), інгібітори
 30 MMP-9 (матриксна металопротеїназа 9) і інгібітори COX-11 (циклооксигеназа 11) можуть використовуватися разом зі сполукою за винаходом або її фармавцетично прийнятною формою, або фармацевтичною композицією, описаною тут. Такі терапевтичні агенти включають, наприклад, рапаміцин, темсиролімум (CCI-779), еверолімум (RAD001), сорафеніб, сунітиніб і бевацизумаб. Приклади корисних інгібіторів COX-11 включають CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб і рофекоксиб. Приклади корисних матриксних інгібіторів металопротеїнази описані в WO 96/33172 (опубліковано 24 жовтня 1996 року), WO 96/27583 (опубліковано 7 березня 1996 року), європейська заявка на патент № 97304971,1 (подана 8
 35 липня 1997 року), європейська заявка на патент 99308617,2 (подана 29 жовтня 1999 року), WO 98/07697 (опубліковано 26 лютого 1998 року), WO 98/03516 (опубліковано 29 січня 1998 року), WO 98/34918 (опубліковано 13 серпня 1998 року), WO 98/34915 (опубліковано 13 серпня 1998 року), WO 98/33768 (опубліковано 6 серпня 1998 року), WO 98/30566 (опубліковано 16 липня 1998 року), європейська патентна публікація 606,046 (опублікована 13 липня 1994 року), європейська патентна публікація 931,788 (опублікована 28 липня 1999), WO 90/05719 (опубліковано 31 травня 1990), WO 99/52910 (опубліковано 21 жовтня 1999 року), WO 99/52889 (опубліковано 21 жовтня 1999 року), WO 99/29667 (опубліковано 17 червня 1999 року),
 45 Міжнародна Заявка PCT/IB98/01113 (подана 21 липня 1998 року), європейська заявка на патент № 99302232,1 (подана 25 березня 1999 року), заявка на патент Великобританії № 9912961,1 (подана 3 червня 1999 року), Тимчасова заявка на патент США 60/148,464 (подана 12 серпня 1999 року), Патент США 5,863,949 (виданий 26 січня 1999 року), Патент США 5,861,510 (виданий 19 січня 1999 року) і європейська патентна публікація 780,386 (опублікована 25 червня 1997 року), які усі повністю включені в даний опис шляхом посилання. У деяких варіантах здійснення інгібітори MMP-2 і MMP-9 є такими, які мають мінімальну активність, яка інгібують MMP-1. Інші варіанти здійснення включають такі, які селективно інгібують MMP-2 і/або AMP-9 відносно інших матриксних металопротеїназ (наприклад, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13). Деякими необмежувальними прикладами інгібіторів MMP є AG-3340, RO 32-3555 і RS 13-0830.

Інгібітори аутофагії включають, але не обмежені ними, хлорохін, 3-метиладенин, гідроксихлорохін (Plaquenil™), бафіломіцин A1, 5-аміно-4-імідазол карбоксамід рибозид (AICAR), оадаїкову кислоту, що придушують аутофагію водоростеві токсини, які інгібують
 60 протеїнфосфатази типу 2A або типу 1, аналоги цАМФ і лікарські засоби, які збільшують рівні

цАМФ, такі як аденозин, LY204002, N6-меркаптопурин рибозид і вінбластин. Крім того, антисмислові або siРНК, які інгібують експресію білків, включаючи, але не обмежені ним, АТG5 (які беруть участь в аутофагії), можуть також використовуватися.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу і/або фармацевтичної композиції для лікування серцево-судинного захворювання в пацієнта, що включає кількість сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), і кількість одного або більше терапевтичного агента для використання для лікування серцево-судинних захворювань.

Прикладами агентів для використання у випадках серцево-судинного захворювання є антитромбічні агенти, наприклад, простациклін і ефіри саліцилової кислоти, тромболітичні агенти, наприклад, стрептокіназа, урокіназа, тканинний активатор плазіногену (ТРА) і комплекс анізоїльований плазіноген-активатор стрептокінази (АPSAC), антитромбоцитарні агенти, наприклад, ацетилсаліцилова кислота (АSA) і клопідогрел, вазодилататори, наприклад, нітрати, блокатори кальцієвих каналів, антипроліферативні агенти, наприклад, колхіцин, і алкілувальні агенти, інтеркалювальні агенти, що модулюють фактори росту, такі як інтерлейкіни, що трансформують бета-фактори росту і сполуки, споріднені фактору росту тромбоцитів, моноклональні антитілу, спрямовані до факторів росту, протизапальні засоби і стероїдні і нестероїдні й інші агенти, що можуть модулювати тонус, функцію судин, артеріосклероз і реакцію загоєння на ушкодження судини або органа після втручання. Антибіотики можуть також бути включені в комбінації або покриття. Крім того, покриття може використовуватися для забезпечення центральної терапевтичної доставки в межах стінки судини. За рахунок включення активної речовини в підданий набряканню полімер, активний агент буде вивільнятися при набряканні полімеру.

В одному варіанті здійснення сполука за винаходом, або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтична композиція за винаходом, може бути складена, або її вводять разом з рідкими або твердими тканинними бар'єрами, також відомими як лубриканти. Приклади тканинних бар'єрів включають, але не обмежені ними, полісахариди, поліглікани, сепрафілм, інтерсид і гіалуронову кислоту.

Лікарські засоби, які можуть бути введені разом зі сполукою за винаходом або її фармацевтично прийнятною формою (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), включають будь-які прийнятні лікарські засоби, які доставляються переважно шляхом інгаляції, наприклад, анальгезувальні засоби, наприклад, кодеїн, дигідро-морфін, ерготамін, фентаніл або морфій; стенокардитичні препарати, наприклад, дилтіазем; протиалергійні засоби, наприклад, кромоглікат, кетотифен або недокроміл; антибактеріальні засоби, наприклад, цефалоспорины, пеніциліни, стрептоміцин, сульфонаміди, тетрацикліни або пентамідин; антигістаміни, наприклад, метапірилен; протизапальні засоби, наприклад, беклометазон, флунізолід, будесонід, типредан, триамцинолон ацетонід або флутиказон; протикашльові засоби, наприклад, носкапін; бронхолітичні засоби, наприклад, ефедрин, адреналін, фенотерол, формотерол, ізопреналін, метапротеренол, фенілефрин, фенілпропаноламін, пірбутерол, репротерол, римітерол, сальбутамол, салметерол, тербуталін, ізоетарин, тулобутерол, орципреналін або (-)-4-аміно-3,5-дихлор-(-[[[6-[2-(2-піридиніл)етокси]гексил]-аміно]метил]бензолметанол; діуретики, наприклад, амілорид; антихолінергічні засоби, наприклад, іпратропіум, атропін або окситропіум; гормони, наприклад, кортизон, гідрокортизон або преднізолон; ксантини, наприклад, амінофілін, холін теофілінат, лізін теофілінат або теофілін; і терапевтичні білки і пептиди, наприклад, інсулін або глюкагон. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що, у відповідних випадках, лікарські засоби можуть використовуватися у формі солей (наприклад, як солі лужного металу або аміну або як солі приєднання з кислотою), або у формі складних ефірів (наприклад, нижчих алкілових складних ефірів), щоб оптимізувати активність і/або стабільність лікарського засобу.

Інші приклади терапевтичних агентів, прийнятих для комбінованої терапії, включають, але не обмежені ними, агенти, як описано вище, радіаційну терапію, гормональні антагоністи, гормони і їхні рилізінг-фактори, засоби для щитоподібної залози й антитиреоїдні засоби, естрогени і прогестини, андрогени, адренокортикотропний гормон; адренокортикальні стероїди і їхні синтетичні аналоги; інгібітори синтезу і дій гормонів кори надниркових залоз, інсулін, пероральні лікарські засоби, що знижують цукор у крові, і фармакологію ендокринної підшлункової залози, агенти, що викликають кальцифікацію і ремоделювання кістки: кальцій, фосфат, паратгормон, вітамін D, кальцитонін, вітаміни, такі як водорозчинні вітаміни, комплекс вітаміну В, аскорбінова кислота, розчинні в жирах вітаміни, вітаміни А, К і Е, фактори росту,

цитокіни, хемокіни, агоністи й антагоністи мускаринового рецептора; антихолінестеразні агенти; агенти, що діють у нервово-м'язовому з'єднанні і/або автономних гангліях; катехоламіни, симпатоміметичні лікарські засоби й агоністи або антагоністи адренергічного рецептора; і агоністи й антагоністи рецептора 5-гідрокситриптаміну (5-НТ, серотонін).

Серед терапевтичних агентів можуть також бути агенти для лікування болю і запалення, такі як гістамін і антагоністи гістаміну, брадикінін і антагоністи брадикініну, 5-гідрокситриптамін (серотонін), ліпідні речовини, утворені в результаті біотрансформації продуктів селективного гідролізу мембранних фосфоліпідів, ейкозаноїди, простагландини, тромбосани, лейкотриєни, аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, анальгезивні-жарознижувальні агенти, агенти, що інгібують синтез простагландинів і тромбосанів, селективні інгібітори індукцйбельної циклооксигенази, селективні інгібітори індукцйбельної циклооксигенази-2, фізіологічно активні агенти, паракринні гормони, соматостатин, гастрин, цитокіни, які опосередковують взаємодії, що беруть участь у гуморальній і клітинній імунній відповідях, отримані з ліпідів фізіологічно активні агенти, ейкозаноїди, β -адренергічні агоністи, іпатропіум, глюкокортикоїди, метилксантини, блокатори натрієвих каналів, агоністи опіоїдних рецепторів, блокатори кальцієвих каналів, мембранні стабілізатори й інгібітори лейкотриєну.

Додаткові терапевтичні агенти, розглянуті тут, включають діуретики, вазопресин, агенти, які чинять вплив на утримання води в нирках, ренін, ангіотензин, агенти, прийняті в лікуванні ішемії міокарда, гіпотензивні агенти, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи β -адренергічних рецепторів, агенти для лікування гіперхолестеринемії й агенти для лікування дисліпідемії.

Інші терапевтичні агенти, розглянуті тут, включають лікарські засоби, використовувані для контролю кислотності шлункового соку, агенти для лікування виразкових хвороб, агенти для лікування хвороби гастроєзофагеального рефлюкса, прокінетичні агенти, протирвотні засоби, агенти, використовувані при синдромі подразненої товстої кишки, агенти, використовувані при діареї, агенти, використовувані при запорі, агенти, використовувані при запальному захворюванні кишечника, агенти, використовувані при жовчному захворюванні, агенти, використовувані при захворюванні підшлункової залози. Терапевтичні агенти включають, але не обмежені ними, використовувані для лікування протозойних інфекцій, лікарські засоби, використовувані для лікування малярії, амебіази, лямбліозу, трихомоніази, трипаносомозу і/або лейшманіозу, і/або лікарські засоби, використовувані в хіміотерапії гельмінтозу. Інші терапевтичні агенти включають, але не обмежені ними, протимікробні агенти, сульфонаміди, триметоприм-сульфаметоксазол хінолони й агенти для лікування інфекцій сечових шляхів, пеніциліни, цефалоспорины й інші β -лактамі антибіотики, агент, що містить аміноглікозид, інгібітори синтезу білка, лікарські засоби, використовувані в хіміотерапії туберкульозу, захворювання, викликаного комплексом *Mycobacterium avium* і лепри, протигрибові агенти, протівірусні агенти, включаючи неретровірусні засоби й антиретровірусні засоби.

Приклади терапевтичних антитіл, що можуть бути скомбіновані зі сполукою за винаходом, включають, але не обмежені ними, антитіла до рецептора тирозин кінази (цетуксімаб, панітумумаб, трастузумаб), антитіла анти-CD20 (ритуксімаб, тозитумумаб) і інші антитіла, такі як алемтузумаб, бевацизумаб і гемтузумаб.

Крім того, терапевтичні агенти, використовувані для імунно-модуляції, такі як імунномодулятори, імундепресанти, толерогени і імуностимулятори, розглядаються для використання в способах за винаходом. Крім того, терапевтичні агенти, що діють на кров і кровотворні органи, гематопоетичні агенти, фактори росту, мінерали і вітаміни, антикоагулянти, тромболітичні й антитромбоцитарні лікарські засоби також розглядаються для використання в способах за винаходом.

У деяких варіантах здійснення, для лікування ниркового раку можна комбінувати сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну форму (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні), або фармацевтичну композицію за винаходом, із сорафенібом і/або авастинном. Для лікування ендометріального порушення можна комбінувати сполуку за винаходом з доксорубіцином, таксотером (таксоллом) і/або цисплатином (карбоплатином). Для лікування раку яєчника можна комбінувати сполуку за винаходом з цисплатином, карбоплатином, доцетакселом, доксорубіцином, топотеканом і/або тамоксифеном. Для лікування раку молочної залози можна комбінувати сполуку за винаходом з паклітакселом або доцетакселом, гемцитабіном, капецитабіном, тамоксифеном, летрозолом, ерлотинібом, лапатинібом, PD0325901, бевацизумабом, трастузумабом, OSI-906 і/або OSI-930. Для лікування раку легень можна комбінувати сполуку за винаходом з паклітакселом, доцетакселом, гемцитабіном, цисплатином, пеметрекседом, ерлотинібом, PD0325901 і/або бевацизумабом.

У деяких варіантах здійснення, порушення, що піддають лікуванню, профілактиці і/або контролю, являє собою гематологічний рак, наприклад, лімфому (наприклад, Т-клітинну лімфому; NHL), мієлому (наприклад, множинну мієлому) і лейкоз (наприклад, CLL), і сполука за винаходом використовується в комбінації з наступними засобами: інгібітори HDAC, такі як вориностат, ромідепсин і ACY-1215; інгібітори mTOR, такі як еверолімус; антифолати, такі як пралатрексат; азотні гірчиці, такі як бендамустин; гемцитабін, у разі потреби додатково в комбінації з оксалиплатином; комбінація ритуксимаб-циклофосфамід; інгібітори PI3K, такі як GS-1101, XL 499, GDC-0941 і AMG-319; інгібітори ангиогенезу, такі як помалідомід, або інгібітори BTK, такі як ібрутиніб, AVL-292, дасатиніб, LFM-AI3, ONO-WG-307 і GDC-0834. У деяких варіантах здійснення, порушення, що піддають лікуванню, профілактиці і/або контролю, являє собою DLBCL, і сполука за винаходом (наприклад, Сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується в комбінації з інгібіторами HDAC, приведеними тут. В одному особливому варіанті здійснення інгібітор HDAC являє собою ACY-1215.

У деяких варіантах здійснення, порушення, що піддають лікуванню, профілактиці і/або контролю, являє собою DLBCL, і сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується в комбінації з приведеними тут інгібіторами BTK. В одному особливому варіанті здійснення інгібітор BTK являє собою ібрутиніб. В одному варіанті здійснення інгібітор BTK являє собою AVL-292.

У деяких варіантах здійснення, порушення, що піддають лікуванню, профілактиці і/або контролю, являє собою DLBCL, і сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується в комбінації з приведеними тут інгібіторами IRAKY. В одному особливому варіанті здійснення інгібітор IRAK4 являє собою ND-2110 або ND-2158.

У деяких варіантах здійснення, порушення, що піддають лікуванню, профілактиці і/або контролю, являє собою WM, і сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується в комбінації з приведеними тут інгібіторами BTK. В одному особливому варіанті здійснення інгібітор BTK являє собою ібрутиніб. В одному варіанті здійснення інгібітор BTK являє собою AVL-292.

У деяких варіантах здійснення, порушення, що піддають лікуванню, профілактиці і/або контролю, являє собою WM, і сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується в комбінації з приведеними тут інгібіторами IRAK4. В одному особливому варіанті здійснення інгібітор IRAK4 являє собою ND-2110 або ND-2158.

У деяких варіантах здійснення, порушення, що піддають лікуванню, профілактиці і/або контролю, являє собою T-ALL, особа/пацієнт має дефіцит PTEN, і сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується в комбінації з доксорубіцином і/або вінкристином.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають запалення (наприклад, артрит, астму), сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад: інгібіторами PI3K, такими як GS-1101, XL 499, GDC-0941 і AMG-319; інгібіторами BTK, такими як ібрутиніб і AVL-292; інгібіторами JAK, такими як тофацитиніб, фостаматиніб і GLPG0636.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають астму, сполуку за винаходом може бути скомбінована з, наприклад: бета 2-агоністами, такими як, але не обмежуючись ними, альбутерол (Proventil® або Ventolin®), салметерол (Serevent®), формотерол (Foradil®), метапротеренол (Alupent®), пірбутерол (MaxAir®) і тербуталін сульфат; кортикостероїдами, такими як, але не обмежуючись ними, будесонід (наприклад, Pulmicort®), флунізолід (наприклад, AeroBid Oral Aerosol Inhaler® або Nasalide Nasal Aerosol®), флутиказон (наприклад, Flonase® або Flovent®) і триамцинолон (наприклад, Azmacort®); стабілізаторами тучних клітин, такими як кромолін натрію (наприклад, Intal® або Nasalcrom®) і недокроміл (наприклад, Tilade®); похідними ксантину, такими як, але не обмежуючись ними, теофілін (наприклад, Aminophyllin®, Theo-24® або Theolair®); антагоністами рецептора лейкотриєну, такими як, але не обмежуючись ними, зафірлукаст (Accolate®), монтелукаст (Singulair®) і

зилеутон (Zyflo®); і адренергічними агоністами, такими як, але не обмежуючись ним, адреналін (Adrenalin®, Bronitin®, EpiPen® або Primatene Mist®).

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають артрит, сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад: антагоністом TNF (наприклад, антитіло TNF або фрагмент, розчинний рецептор TNF або фрагмент, їхні злиті білки або малі молекули-антагоністи TNF); іншим антиревматичним біопрепаратом (наприклад, антагоністи IL-6, антагоністи IL-1, костимульовальні модулятори); протиревматичним засобом (наприклад, метотрексат, ауранофін, ауротіоглюкоза, імуран, етанерцепт, тіомалат золота натрію, хлорохін, гідроксихлорохін сульфат, лефлуномід, сульфасалазин, пеніциламін); міорелаксантом; наркотичним засобом; нестероїдним протизапальним лікарським засобом (NSAID); анагезивним засобом; анестезуючим засобом; седативним засобом; місцевим анестетиком; нервово-м'язовим блокаторм; антибактеріальним лікарським засобом (наприклад, аміноглікозид, протигрибковий, протипаразитарний засіб, протівірусний засіб, карбапенем, цефалоспорин, фторхінолон, макролід, пеніцилін, сульфонамід, тетрациклін, інший антибактеріальний препарат); антипсоріатичним засобом; кортикостероїдом; анаболічним стероїдом; цитокіном або антагоністом цитокіну; інгібітором кальціневрину (наприклад, циклоспорин, такролімус).

У деяких варіантах здійснення сполуку за винаходом (наприклад, сполука Формули I (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її енантіомер або суміш енантіомерів, або її фармавцетично прийнятна сіль, сольват, гідрат, со-кристал, клатрат або поліморф) вводять у комбінації з агентом для лікування ревматоїдного артриту. Приклади агентів для лікування ревматоїдного артриту включають, але не обмежені ними, різні NSAIDs, кортикостероїди, сульфасалазин, ауранофін, метотрексат, імуран, пеніциламін, циклоспорин, Arava (лефлуномід), інгібітори TNF (наприклад, Enbrel (етанерцепт), Remicade (інфліксимаб), Humira (адаліумаб), Simponi (голіумаб) і Cimzia (цетролізумаб)), інгібітори IL-1 (наприклад, Kineret (анакінра)), костимульовальні модулятори T-клітин (наприклад, Orencia (абатацепт)), анти-CD20 (наприклад, Rituxan (ритуксимаб)) і інгібітори IL-6 (наприклад, Actemra (тоцилізумаб)). В одному варіанті здійснення агент являє собою Cimzia (цетролізумаб). В іншому варіанті здійснення агент являє собою Actemra (тоцилізумаб).

У деяких варіантах здійснення сполуку за винаходом (наприклад, сполука Формули I (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її енантіомер або суміш енантіомерів, або її фармавцетично прийнятна сіль, сольват, гідрат, со-кристал, клатрат або поліморф) вводять у комбінації з агентом для ревматології. Приклади агентів для ревматології включають, але не обмежені ними, Rayos (преднізон), Stendra (аванафін), Actemra (тоцилізумаб), Duexis (ібупрофен і фамотидин), Actemra (тоцилізумаб), Krystexxa (пеглотиказа), Vimovo (напроксен + езомепразол), Cimzia (цетролізумаб перол), Colcrys (колхіцин), Pennsaid (натрій диклофенаку топічний розчин), Simponi (голіумаб), Uloric (фебуксостат), Orencia (абатацепт), Elaprase (ідурсульфаз), Orencia (абатацепт), Vioxx (рофекоксиб), Enbrel (етанерцепт), Humira (адаліумаб), Remicade (інфліксимаб), Vextra, Kineret, Remicade (інфліксимаб), Supartz, Mobic (мелоксикам), Vivelle (трансдермальна система естрадіолу), Lodine XL (етодолак), Arava, Salagen, Arthrotec, Etodolac, кетопрофен, Synvisc, толметин натрію, таблетки EN-tabs Azulfidine (таблетки пролонгованого вивільнення сульфасалазину, USP) і Naprelan (напроксен натрій).

У деяких варіантах здійснення другий агент вибраний з беліумабу, AGS-009, ронталіумабу, вітаміну D3, сифаліумабу, AMG 811, IFN α кіноїду, CEP33457, епратуумабу, LY2127399, окреліумабу, атацицепту, A-623, SBI-087, AMG557, лаквінімоду, рапаміцину, циклофосфаміду, імурану, мікофенолату, лефлуноміду, метотрексату, CNTO 136, тамібаротену, N-ацетилцистеїну, CDP7657, гідроксихлорохіну, ритуксимабу, карфилзомібу, бортезомібу, ONX 0914, IMO-3100, DV1179, сульфасалазину і хлорохіну. В одному варіанті здійснення другий агент являє собою метотрексат, сульфасалазин, хлорохін або гідроксихлорохін. В одному варіанті здійснення другий агент являє собою метотрексат.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають псоріаз, сполука за винаходом може бути скомбінована, наприклад, з наступними засобами: будесонід, епідермальний фактор росту, кортикостероїди, циклоспорин, сульфасалазин, аміносаліцилати, 6-меркаптопурин, імуран, метронідазол, інгібітори ліпоксигенази, мезаламін, олсалазин, балсалазид, антиоксиданти, інгібітори тромбоксану, антагоністи рецептора IL-1, моноклональні антитіла до IL-1 β , анти-IL-6 моноклональні антитіла, фактори росту, інгібітори еластази, сполуки піридиніл-імідазолу, антитіла або агоністи TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-KCФ, FGF і PDGF, антитіла CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28,

CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 або їх ліганди, метотрексат, циклоспорин, FK506, рапаміцин, мофетил мікофенолат, лефлуномід, NSAIDs, ібупрофен, кортикостероїди, преднізолон, інгібітори фосфодіестерази, агоністи аденозину, антитромбінні агенти, інгібітори комплементу, адренергічні агенти, IRAK, NIK, IKK, p38, інгібітори MAP-кінази, інгібітори IL-1 β -перетворюючого ферменту, інгібітори TNF α -перетворюючого ферменту, інгібітори T-клітинних сигналів, інгібітори металопротеїнази, сульфасалазин, імуран, 6-меркаптопурини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, розчинні рецептори цитокіну, розчинний рецептор p55 TNF, розчинний рецептор p75 TNF, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, протизапальні цитокіни, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 і TGF β .

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають фіброз або фіброзний стан кісткового мозку, сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад, інгібітором Jak2 (включаючи, але не обмежуючись ними, INCB018424, XL019, TG101348 або TG101209), імуномодулятором, наприклад, IMiD® (включаючи, але не обмежуючись ними, талідомід, леналідомід або паноліномід), гідроксисечовиною, андрогеном, еритропоетичними стимуляторами, преднізоном, даназолом, інгібіторами HDAC або іншими агентами або терапевтичними дії (наприклад, трансплантацією стовбурових клітин або опроміненням).

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають фіброз або фіброзний стан серця, сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад, еплереноном, фуросемідом, пікногенолом, спіронолактоном, TcNC100692, торасемідом (наприклад, формою пролонгованого вивільнення торасеміду) або їх комбінаціями.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають фіброз або фіброзний стан нирки, сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад, циклоспорином, циклоспорином А, даклізумабом, еверолімусом, тринатрій гадофовесетом (ABLAVAR®), іматиніб мезилатом (GLEEVEC®), матиніб мезилатом, метотрексатом, мофетил мікофенолатом, преднізоном, сиролімусом, спіронолактоном, STX-100, тамоксифеном, TheraCLEC™ або їх комбінаціями.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають фіброз або фіброзний стан шкіри, сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад, Бозентаном (Tracleer), p144, пентоксифіліном; пірфенідоном; правастатином, STI571, Вітаміном Е або їх комбінаціями.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають фіброз або фіброзний стан шлунково-кишкової системи, сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад, ALTU-135, альфа-буцеліпазою (INN), DCI1020, EUR-1008 (ZENPEP™), ібупрофеном, порошком Lym-X-Sorb, панкреазою MT, панкреліпазою (наприклад, панкреліпазою уповільненого вивільнення), пентадекановою кислотою (PA), репаглінідом, TheraCLEC™, тригептадеканоїном (THA), ULTRAPE MT20, урсодіолом або їхніми комбінаціями.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають фіброз або фіброзний стан легені, сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад, 18-FDG, AB0024, АКТ-064992 (мацитентан), аерозолем гамма-інтерферону, аерозолем альфа-1 антитрипсину, отриманого з плазми людини, інгібітором альфа-1-протеїнази, амбризентаном, амікацином, амілоридом, амітриптиліном, сполукою для полоскання anti-pseudomonas IgY, ARIKACE™, AUREXIS® (тефибазумаб), AZAPRED, імураном, азитроміцином, азитроміцином, AZLI, азтреонам лізином, BIBF1120, біо-25 пробіотиком, бозентаном, Bramitob®, аерозолем калфактанту, каптоприлом, CC-930, цефтазидимом, цефтазидимом, холекальциферолом (Вітамін D3), ципрофлоксацином (CIPRO®, BAYQ3939), CNTO 888, колістином CF, комбінованим Плазмовим Обміном (PEX), ритуксимабом і кортикостероїдами, циклофосфамідом, дапсоном, дасатинібом, тетранатрій денуфосолом (INS37217), альфа-дорназою (PULMOZYME®), EPI-hNE4, еритроміцином, етанерцептом, FG-3019, флутиказоном, FTI, GC1008, GS-9411, гіпертонічним сольовим розчином, ібупрофеном, інгаляцією ілопроста, іматиніб мезилатом (GLEEVEC®), сполукою бікарбонату натрію для інгаляції, сполукою пірувату натрію для інгаляції, інтерфероном-1b, таблетками альфа-інтерферону, ізотонічним сольовим розчином, IW001, KB001, лозартаном, луцинактантом, манітом, меропенемом, інфузією меропенему, міглулатом, міноцикліном, Moli1901, MP-376 (розчин левофлоксацину для інгаляції), мукоїдним екзополісахаридом імуноглобуліну IV Р. aeruginosa, мофетил мікофенолатом, н-ацетилцистеїном, N-ацетилцистеїном (NAC), NaCl 6%, оксидом азоту для інгаляції, обраміцином, октреотидом, оліго CF-5/20, омалізумабом, піоглітазоном, піперацилін-тазобактамом, пірфенідоном, помалідомідом (CC-4047), преднізоном, правастатином, PRM-151, QAX576, rhDNKазою, SB656933, SB-656933-AAA, силденафілом, тамоксифеном, колоїдом технецій [Tc-99m] сірки й Індій [In-111] DTPA, тетратіомолібдатом, талідомідом, тикарцилін-

клавуланатом, тіотропій бромідом, інгалятором тіотропію RESPIMAT®, тобраміцином (GERNEBCIN®), трепростинілом, уридином, валганцикловіром (VALCYTE®), варденафілом, вітаміном D3, ксилітом, зилеутоном або їхніми комбінаціями.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають фіброз або фіброзний стан печінки, сполука за винаходом може бути скомбінована з, наприклад, адефовір дипівоксилем, кандесартаном, колхіцином, комбінованим ATG, мофетил мікофенолатом і такролімусом, комбінованою мікроемульсією циклоспорину і такролімусу, еластометрією, еверолімусом, FG-3019, Fuzheng Huaui, GI262570, гліцирризином (моноамоній гліцирризинат, гліцин, L-цистеїн моногідрохлорид), інтерфероном-гамма-1b, ірбесартаном, лозартаном, олтипразом, ORAL IMPACT®, пегінтерфероном альфа-2a, комбінованим пегінтерфероном альфа-2a і рибавірином, пегінтерфероном альфа-2b (SCH 54031), комбінованим пегінтерфероном альфа-2b і рибавірином, празиквантелом, празосином, ралтегравіром, рибавірином (REBETOL®, SCH 18908), ритонавір-бустированим інгібітором протеази, пентоксифіліном, такролімусом, тауроурсодеоксихолевою кислотою, токоферолом, урсодіолом, варфарином або їхніми комбінаціями.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають кістозний фіброз, сполука за винаходом може бути скомбінована, наприклад, з наступними засобами: 552-02, 5-метил-тетрагідрофолат і вітамін B12, Ad5-CB-CFTR, адено-асоційований вірусний-CFTR вектор, альбутерол, алендронат, альфа-токоферол плюс аскорбінова кислота, амілорид HCl, aquADEK™, аталурен (PTC124), AZD1236, AZD9668, азитроміцин, бевацизумаб, біаксин (кларитроміцин), BIIL 283 BS (амелубент), бупрофен, карбонат кальцію, цефтазидим, холекальциферол, холінова домішка, CPX, регулятор трансмембранної провідності при кістозному фіброзі, DHA-збагачена домішка, дигитоксин, кокозагексаенова кислота (DHA), доксициклін, ECGC, рекомбінантний людський IGF-1, відновлена глутатіонова сіль натрію, ергокальциферол (вітамін D2), фторметолон, гадобутрол (GADOVIST®, BAY86-4875), гентаміцин, грелін, гларгін, глутамін, гормон росту, GS-9411, H5,001CBCFTR, людський рекомбінантний гормон росту, гідроксихлорохін, гіпербаричний кисень, гіпертонічний сольовий розчин, екстракт IH636 проантоціанідину виноградної кісточок, інсулін, інтерферон гамма-1b, ІоGen (молекулярний йод), йосартан калію, ізотонічний сольовий розчин, ітраконазол, інфузія нітрату галію IV (GANITE®), кеторолак ацетат, лансопразол, L-аргінін, линезолід, лубіпростон, меропенем, міглустат, MP-376 (розчин левофлоксацину для інгаляції), нормальний сольовий розчин IV, Nutropin AQ, омега-3 тригліцериди, pGM169/GL67A, комплекс гена pGT-1 і ліпиду, піоглітазон, PTC124, QAU145, салметерол, SB656933, SB656933, симвастатин, ситагліптин, натрій 4-фенілбутират, стандартизований екстракт кореня куркуми, tgAAVCF, блокатор TNF, TOBI, тобраміцин, токотриенол, некон'юговані ізофлавоноїди 100, вітамін: холін бітартрат (2-гідроксіетил)триметиламонієва сіль 1:1, VX-770, VX-809, ацетат цинку або їхні комбінації.

У деяких варіантах здійснення сполуку за винаходом вводять у комбінації з агентом, який інгібує продукцію або активність IGE. У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, інгібітор PI3Kδ) вводять у комбінації з інгібітором mTOR. Агенти, що інгібують продукцію IGE, відомі в даній галузі техніки, і вони включають, але не обмежені ними, один або більше TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойну кислоту, рапаміцин, аналоги рапаміцину (тобто рапалоги), інгібітори TORC1, інгібітори TORC2 і будь-які інші сполуки, які інгібують mTORC1 і mTORC2. Агенти, які інгібують активність IGE, включають, наприклад, антитіла анти-IgE, такі як, наприклад, омалізумаб і TNX-901.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають склеродермію, сполука за винаходом може бути скомбінована, наприклад, з наступними засобами: імунодепресант (наприклад, метотрексат, імуран (Imuran®), циклоспорин, мофетил мікофенолат (Cellcept®) і циклофосфамід (Cytoxan®)); спрямована на Т-клітини терапія (наприклад, галофугінон, базиликсимаб, алемтузумаб, абатацепт, рапаміцин); спрямована на В-клітини терапія (наприклад, ритуксимаб); трансплантація аутологічних гематопоетичних стовбурових клітин; антагоніст рецептора ліганду хемокіну (наприклад, агент, що націлюється на вісь CXCL12/CSCR⁴ (наприклад, AMD3100)); інгібітор метилування ДНК (наприклад, 5-азацитидин); інгібітор гістон деацетилази (наприклад, трихостатин А); статин (наприклад, аторвастатин, симвастатин, правастатин); антагоніст рецептора ендотеліну (наприклад, Bosentan®); інгібітор фосфодіестерази типу V (наприклад, Sildenafil®); аналог простагліцину (наприклад, трепростиніл); інгібітор синтезу і/або сигналів цитокіну (наприклад, Іматиніб мезилат, Росиглітазон, рапаміцин, антитіло до трансформуючого фактора росту β1 (анти-TGF(1), мофетил мікофенолат, анти-IL-6 антитіло (наприклад, тоцилізумаб)); кортикостероїди; нестероїдні протизапальні лікарські засоби; світлолікування; і лікарські засоби для нормалізації кров'яного тиску (наприклад, інгібітори АСІ).

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають запальні міопатії, сполука за винаходом може бути скомбінована, наприклад, з наступними засобами: топічні креми або мазі (наприклад, топічні кортикостероїди, такролімус, пимекролімус); циклоспорин (наприклад, топічний циклоспорин); антиінтерференова терапія, наприклад, AGS-009, ронталізумаб (rhuMAb IFN α), Вітамін D3, сифалімумаб (MEDI-545), AMG 811, IFN α кіноїд або CEP33457. У деяких варіантах здійснення інша терапія являє собою IFN- α терапію, наприклад, AGS-009, ронталізумаб, Вітамін D3, сифалімумаб (MEDI-545) або IFN α кіноїд; кортикостероїди, такі як преднізон (наприклад, пероральний преднізон); імуносупресивні терапевтичні засоби, такі як метотрексат (Trexall®, Methotrexate®, Rheumatrex®), імуран (Azasan®, Imuran®), внутрішньовенний імуноглобулін, такролімус (Prograf®), пимекролімус, циклофосфамід (Cytoxan®) і циклоспорин (Gengraf®, Neoral®, Sandimmune®); протималярійні засоби, такі як гідроксихлорохін (Plaquenil®) і хлорохін (Aralen®); променеву терапію; ритуксимаб (Ритуксан®); інгібітори TNF (наприклад, етанерцепт (Enbrel®), інфліксимаб (Remicade®)); AGS-009; ронталізумаб (rhuMAb IFN α); Вітамін D3; сифалімумаб (MEDI-545); AMG 811; IFN α кіноїд; CEP33457; агенти, що інгібують продукцію IGE, такі як TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойна кислота, рапаміцин, аналоги рапаміцину (тобто рапалоги), інгібітори TORC1, інгібітори TORC2 і будь-які інші сполуки, що інгібують mTORC1 і mTORC2; агенти, що інгібують активність IGE, такі як антитіла анти-Ig (наприклад, омалізумаб і TNX-90); і додаткові методи лікування, такі як фізіотерапія, фізичні вправи, відпочинок, логопедія, уникнення перебування на сонці, термотерапія і хірургія.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають міозит (наприклад, дерматоміозит), сполука за винаходом може бути скомбінована, наприклад, з наступними засобами: кортикостероїди; агенти, що заповнюють брак кортикостероїдів, такі як, але не обмежуючись ними, імуран і метотрексат; внутрішньовенний імуноглобулін; імунодепресанти, такі як, але не обмежуючись ними, такролімус, циклофосфамід і циклоспорин; ритуксимаб; інгібітори TNF α , такі як, але не обмежуючись ними, етанерцепт і інфліксимаб; гормон росту; засоби, що підсилюють секрецію гормону росту, такі як, але не обмежуючись ними, MK-0677, L-162752, L-163022, NN703 іпаморелін, гексарелін, GPA-748 (KP102, GHRP-2) і LY444711 (Eli Lilly); інші стимулятори вивільнення гормону росту, такі як, але не обмежуючись ними, Geref, GHRH (1-44), соматорелін (GRF 1-44), ThGRF генотропін, L-ДОПА, глюкагон і вазопресин; і інсуліноподібний фактор росту.

У деяких варіантах здійснення, у яких лікуванню, профілактиці і/або контролю піддають синдром Шегрена, сполука за винаходом може бути скомбінована, наприклад, з наступними засобами: пілокарпін; цевимелін; нестероїдні протизапальні препарати; лікарські засоби проти артриту; протигрибкові агенти; циклоспорин; гідроксихлорохін; преднізон; імуран; і циклофамід.

Інші терапевтичні агенти, які можуть бути скомбіновані зі сполукою за винаходом, можуть бути знайдені в Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 10-і видання, видавництво Hardman, Limbird and Gilman, або в Physician's Desk Reference, які обидва повністю включені в даний опис шляхом посилання.

В одному варіанті здійснення сполуки, описані тут, можуть використовуватися в комбінації з агентами, приведеними тут, або іншими прийнятними агентами, залежно від стану, що піддається лікуванню. Отже, у деяких варіантах здійснення, сполуку за винаходом, або її фармавцетично прийнятна форма, уводять разом з іншими агентами, як описано вище. При використанні в комбінованій терапії, сполука, описана тут, або її фармавцетично прийнятна форма, можуть бути введені з другим агентом одночасно або окремо. Це введення в комбінації може включати одночасне введення цих двох агентів в одній і тій же лікарській формі, одночасне введення в окремих лікарських формах, і окреме введення. Таким чином, сполука, описана тут, і будь-який з агентів, описаних вище, можуть бути складені разом в одній і тій же лікарській формі і введені одночасно. Альтернативно, сполука за винаходом і будь-який з агентів, описаних вище, можуть бути введені одночасно, причому обидва агенти присутні в окремих сполуках. В іншій альтернативі сполука за винаходом може бути введена, просто будучи супроводжуваною будь-яким з агентів, описаних вище, або навпаки. В окремому протоколі введення сполука за винаходом і будь-який з агентів, описаних вище, можуть бути введені з інтервалом у кілька хвилин, або з інтервалом у кілька годин, або з інтервалом у кілька днів.

Уведення сполуки за винаходом, або її фармавцетично прийнятної форми, може бути здійснене будь-яким способом, що забезпечує доставку сполуки до місця дії. Ефективна кількість сполуки за винаходом, або її фармавцетично прийнятної форми, може бути введено або в єдиній дозі, або в багаторазових дозах будь-яким зі звичайних способів введення агентів,

що мають подібні утиліти, включаючи ректальний, букальний, інтраназальний і черезшкірний шляхи, внутрішньоартеріальну ін'єкцію, внутрішньовенно, внутрішньоочеревинно, парентерально, внутрішньом'язово, підшкірно, перорально, топічно, у формі інгаляційного препарату, або через просочений або покритий пристрій, такий як, наприклад, стент або вставлений в артерію циліндричний полімер.

Коли сполуку за винаходом, або її фармaceutично прийнятну форму, вводять у фармацевтичній композиції, що включає один або більше агентів, і цей агент має більш короткий період напівжиття, ніж сполука за винаходом, форми разової дози агента і сполуки за винаходом можуть бути пристосовані відповідно.

У деяких варіантах здійснення сполуку за винаходом і другий агент вводять як окремі композиції, наприклад, фармацевтичні композиції. У деяких варіантах здійснення модулятор РІЗК і агент вводять окремо, але тим самим шляхом (наприклад, обоє перорально або обоє внутрішньовенно). В інших варіантах здійснення модулятор РІЗК і агент вводять в одній і тій же композиції, наприклад, фармацевтичній композиції.

У деяких варіантах здійснення сполуку за винаходом (наприклад, сполука Формули І (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її енантіомер або суміш енантіомерів, або її фармaceutично прийнятну сіль, сольват, гідрат, со-кристал, клатрат або поліморф) вводять у комбінації з агентом для лікування захворювань легень або респіраторних захворювань. Приклади агентів для лікування захворювань легень або респіраторних захворювань включають, але не обмежені ними, Dymista (азеластин гідрохлорид і флутиказон пропіонат), Kalydeco (івакафтор), назальний аерозоль Qnasl (беклометазон дипропіонат), таблетки відстроченого вивільнення Rayos (преднізон), Surfaxin (луцинактант), Tudorza Pressair (порошок аклідиній броміду для інгаляції), Arcapta (порошок індакаторол малеату для інгаляції), Daliresp (рофлуміласт), Xalkori (кризотиніб), Cayston (розчин азтреонаму для інгаляції), Dulera (мометазон фууроат + формотерол фумарат дигідрат), Teflaro (цефтаролін фосаміл), Adcirca (тадалафіл), Tyvaso (трепростиніл), Alvesco (циклезонід), Patanase (олопатадин гідрохлорид), Letairis (амбризентан), Xyzal (левоцетиризин дигідрохлорид), Brovana (арформотерол тартрат), Tygacil (тигекіклін), Ketek (телітроміцин), Spiriva HandiHaler (тіотропіум бромід), Aldurazyme (ларонідаза), Iressa (гефітініб), Xolair (омалізумаб), Zemaira (інгібітор альфа-1-протеїнази), Clarinex, Qvar (беклометазон дипропіонат), Remodulin (трепростиніл), Xopenex, Avelox I.V. (моксифлоксацин гідрохлорид), DuoNeb (альбутерол сульфат і іпратропіум бромід), Foradil Aerolizer (формотерол фумарат, порошок для інгаляції), Invanz, назальний спрей NasalCrom, Tavist (клемастин фумарат), Tracleer (бозентан), Ventolin HFA (аерозоль інгаляції для альбутерол сульфату), Biaxin XL (таблетки кларитроміцину з пролонгованою дією), Cefazolin і Dextrose USP, Tri-Nasal Spray (спрей триамцинолон ацетоніду), Accolate, ін'єкція Cafcit, аерозоль для інгаляції Proventil HFA, назальний спрей Rhinocort Aqua, Tequin, Капсули Tikosyn, Allegra-D, сироп клемастин фумарату, Curosurf, Dynabac, Infasurf, Priftin, Pulmozyme (альфа дорназа), внутрішньоплевральний аерозоль Sclerosol, Singulair, Synagis, Ceftin (цефуроксим аксетил), Cipro (ципрофлоксацин HCl), Claritin RediTabs (10 мг швидко розпадна таблетка лоратадину), назальний спрей Flonase, Flovent Rotadisk, розчин для інгаляції метапротреол сульфату (5%), назальний спрей Nasacort AQ (триамцинолон ацетонід), Omnicef, Raxar (грепафлоксацин), Serevent, Tilade (недокроміл натрій), Tobi, аерозоль для інгаляції Vanceryl 84 mcg Double Strength (беклометазон дипропіонат, 84 мкг), таблетки Zagam (спарфлоксацин), Zyflo (зилеутон), Accolate, Allegra (фексофенадин гідрохлорид), назальний спрей Astelin, Atrovent (ипратропій бромід), Augmentin (амоксцилін/клавуланат), аерозоль для інгаляції Azmacort (триамцинолон ацетонід), Breathe Right, сироп Claritin (лоратадин), 24-годинні Таблетки з пролонгованою дією Claritin-D (10 мг лоратадину, 240 мг псевдоефедрин сульфату), Covera-HS (верапаміл), назальний спрей Nasacort AQ (триамцинолон ацетонід), OscuHist, Pulmozyme (альфа дорназа), RespiGam (внутрішньовенний розчин імунноглобуліну респіраторного синцитіального вірусу), Tavist (клемастин фумарату), Tripedia (дифтеріїні і правцеві токсоди й абсорбована ацелюлярна коклюшна вакцина), Vancenase AQ 84 mcg Double Strength, Visipaque (йодиксанол), Zosyn (стерильний піперацилін натрію/тазобактам натрію), Cedax (цефтибутен) і Zyrtec (цетиризин HCl). В одному варіанті здійснення агент для лікування захворювань легень або респіраторних захворювань являє собою Arcapta, Daliresp, Dulera, Alvesco, Brovana, Spiriva HandiHaler, Xolair, Qvar, Xopenex, DuoNeb, Foradil Aerolizer, Accolate, Singulair, Flovent Rotadisk, Tilade, Vanceryl, Zyflo або аерозоль для інгаляції Azmacort. В одному варіанті здійснення агент для лікування захворювань легень або респіраторних захворювань являє собою Spiriva HandiHaler.

У деяких варіантах здійснення сполуку за винаходом (наприклад, сполука Формули I (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її енантіомер або суміш енантіомерів, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, со-кристал, клатрат або поліморф) вводять у комбінації з агентом для імунології або інфекційних захворювань. Приклади агентів для імунології або інфекційних захворювань включають, але не обмежені ними, Horizant (габапентин енакарбіл), носовий аерозоль Qnasl (беклометазон дипропіонат), таблетки відстроченого вивільнення Rayos (преднізон), Stribild (елвітегравір, кобіцистат, емтрицитабін, тенофовір дисопроксил фумарат), Tudorza Pressair (порошок для інгаляції аклідиній броміду), Arcapta (порошок інгаляції індакатерол малеату), Benlysta (белімумаб), Complera (емтрицитабін/рилпівірин/тенофовір дисопроксил фумарат), Daliresp (рофлуместат), Difucid (фідаксоміцин), Edurant (рилпівірин), Firazur (ікатибант), Gralise (габапентин), Incivek (телапривір), Nulojix (белатацепт), Victrelis (боцепревір), Cayston (розчин азтреонаму для інгаляції), Egrifta (тесаморелін для ін'єкції), Menveo (вакцина проти менінгіту), Oravig (міконазол), Prevnar 13 (пневмокова 13-валентна комбінована вакцина), Teflaro (цефтаролін фосаміл), Zortress (еверолімум), Zymaxid (очний розчин гатифлоксацину), Vepreve (очний розчин бепотастин безилату), Berinert (інгібітор C1 естерази (людини)), Besivance (очна суспензія бесифлоксацину), Cervarix [Вірус папіломи людини, Двовалентний (Типи 16 і 18) Вакцина, Рекombінантна], Coartem (артеметер/лумефантрин), Hiberix (Комбінована вакцина Haemophilus b; кон'югований правцевий анатоксин), Ilaris (канакінумаб), Ixiaro (вакцина проти японського енцефаліту, інактивована, адсорбована), Kalbitor (екаллантід), Qutenza (капсаїцин), Vibativ (телаванцин), Zirgan (очний гель ганцикловіру), Aptivus (типранавір), Astepro (назальний спрей азеластин гідрохлориду), Cinryze (Інгібітор C1 (людини)), Intelence (етравірин), Moxatag (амоксацилін), Rotarix (вакцина проти ротавірусу, жива, пероральна), Tysabri (наталізумаб), Viread (тенофовір дисопроксил фумарат), Altabax (ретапамулін), AzaSite (азитроміцин), Doribax (дорипенем), Extina (кетоконазол), Isentress (ралтегравір), Selzentry (маравірок), Veramyst (флутиказон фураат), Xyzal (левоцитиризин дигідро-хлорид), Egraxis (анидулафунгін), Gardasil (чотиривалентна рекombінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18)), Noxafil (позаконазол), Prezista (дарунавір), Rotateq (вакцина проти ротавірусу, жива пероральна п'ятивалентна), Tyzeka (телбівудин), Veregen (кунекатехіні), Aptivus (типранавір), Baraclude (ентекавір), Tygacil (тигекіклін), Ketek (телітроміцин), Tindamax, тинідазол, Xifaxan (рифаксимін), Amevive (алефасепт), FluMist (вакцина проти вірусу грипу), Fuzeon (енфувіртід), Lexiva (фосампренавір кальцій), Reyataz (атазанавір сульфат), Alinia (нітазоксанид), Clarinex, Daptacel, Fluzone без консервантів, Hepsera (адефовір дипівоксил), вакцина Pediarix, Pegasys (перінтерферон альфа-2a), Restasis (очна емульсія циклоспорину), Sustiva, Vfend (вориконазол), Avelox I.V. (моксифлоксацин гідрохлорид), Canda, Peg-Intron (перінтерферон альфа-2b), Rebeto (рибавірин), Spectracef, Twinrix, Valcyte (валганцикловір HCl), Viread (тенофовір дисопроксил фумарат), Xigris (альфа дротрекогін [активований]), ABREVA (доконазол), Biaxin XL (таблетки кларитроміцину з пролонгованою дією), Cefazolin i Dextrose USP, Children's Motrin Cold, Evohas, капсули і пероральний розчин Kaletra, Розчин Lamisil (тербінафін гідрохлорид) (1%), лосьйон Lotrisone (клотримазол/бетаметазон дипропіонат), таблетка Malarone (атоваквон; прогуаніл гідрохлорид), таблетки Rapamune (сиролімум), Rid Mousse, Tri-Nasal Spray (спрей триамацнолон ацетоніду), вагінальний крем Trivagizole 3 (клотримазол), таблетка Trizivir (абакавір сульфат; ламівудин; зидовудин AZT), Agenerase (ампренавір), Cleocin (кліндаміцин фосфат), Famvir (фамцикловір), Norvir (ритонавір), гель Panretin, пероральний розчин Rapamune (сиролімум), Relenza, Synercid I.V., капсула Таміфлю, Vistide (цидофовір), Allegra-D, CellCept, сироп клемастин фумарату, Cleocin (кліндаміцин фосфат), Dynabac, комбінована терапія REBETRON (TM), Simulect, Timentin, Viroptic, INFANRIX (дифтерійні і правцеві анатоксини й ацелюлярна адсорбована вакцина проти коклюшу), капсули ацикловіру, Aldara (іміквімод), Aphthasol, Combivir, гель Condylox 0,5% (покофілокс), Famvir (фамцикловір), Flagyl ER, назальний спрей Flonase, Fortovase, INFERGEN (інтерферон альфакон-1), Интрон (інтерферон альфа-2b, рекombінантний), Norvir (ритонавір), таблетки Rescriptor (таблетки делавірдин мезилату), SPORANOX (ітраконазол), Stromectol (івермектин), таксол, Trovan, VIRACEPT (нелфінавір мезилат), Zerit (ставудин), Albenza (альбендазол), Aphthasol (амлексанокс), Carrington patch, Confide, Crixivan (індинавір сульфат), пероральний концентрат Gastrocrom (кромолін натрій), Havrix, таблетки Lamisil (тербінафін гідрохлорид), Leukine (сарграмостим), пероральний Cytovene, RespiGam (внутрішньовенний розчин імуноглобуліну респіраторного синцитіального вірусу), Videx (диданозин), Viramune (невірапін), Vistide (цидофовір), імплантат Vitrasert, Zithromax (азитроміцин), Cedax (цефтибутен), Кларитроміцин (біаксин), Epivir (ламівудин),

Інtron (Інтерферон альфа-2b, рекомбінантний), Invirase (саквінавір), Valtrex (валацикловір HCl), що підтверджує пристрій для Вестерн-блотингу, Zerit (ставудин) і Zyrtec (цетиризин HCl).

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою інгібітор HDAC, такий як, наприклад, belinostat, vorinostat, panobinostat, ACY-1215 або romidepsin.

5 У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою інгібітор mTOR, такий як, наприклад, еверолімус (RAD 001).

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою інгібітор протеасоми, такий як, наприклад, бортезоміб або карфілзоміб.

10 У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою інгібітор PKC-β, такий як, наприклад, ензастаурин (LY317615).

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою інгібітор JAK/STAT, такий як, наприклад, INCB16562 або AZD1480.

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою антифолат, такий як, наприклад, пралатрексат.

15 У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою інгібітор фарнезилтрансферази, такий як, наприклад, типіфарніб.

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою антитіло або біологічний агент, такий як, наприклад, алемтузумаб, ритуксимаб, офатумумаб або брентуксимаб ведотин (SGN-035). В одному варіанті здійснення другий агент являє собою ритуксимаб. В одному варіанті здійснення другий агент являє собою ритуксимаб, і комбінована терапія призначена для лікування, профілактики і/або контролю iNHL, FL, маргінальної зони селезінки, маргінальної зони лімфатичного вузла, екстранодальної маргінальної зони і/або SLL.

20 У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації з бендамустином і одним додатковим активним агентом. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою iNHL.

25 У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації з ритуксимабом і одним додатковим активним агентом. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою iNHL.

30 У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації з бендамустином і ритуксимабом. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою iNHL.

35 У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації флударабін, циклофосфамід, і ритуксимаб. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CLL.

40 У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації з антитілом або біологічним агентом, таким як, наприклад, алемтузумаб, ритуксимаб, офатумумаб або брентуксимаб ведотин (SGN-035). В одному варіанті здійснення другий агент являє собою ритуксимаб. В одному варіанті здійснення другий агент являє собою ритуксимаб, і комбінована терапія для призначена лікування, профілактики і/або контролю iNHL, FL, маргінальної зони селезінки, маргінальної зони лімфатичного вузла, екстранодальної маргінальної зони і/або SLL.

45 У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації з кон'югатом антитіл-лікарський засіб, таким як, наприклад, інотузумаб озогаміцин або брентуксимаб ведотин.

50 У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармацевтично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації з цитотоксичним агентом, таким як, наприклад, бендамустин, гемцитабін, оксаліплатин,

циклофосфамід, вінкрисдин, вінбластин, антрациклін (наприклад, даунорубіцин або дауноміцин, доксорубіцин), актиноміцин, дактиноміцин, блеоміцин, клофарабін, неларабін, кладрибін, аспарагіназа, метотрексат або пралатрексат.

У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації з одним або більше іншими протираковими агентами або хіміотерапевтичними агентами, такими як, наприклад, флударабін, ібрутиніб, фостаматиніб, леналідомід, талідомід, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізон або R-CHOP (Ритуксимаб, Циклофосфамід, Доксорубіцин або Гідроксидауноміцин, Вінкрисдин або Онковін, Преднізон).

У деяких варіантах здійснення сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятне похідне (наприклад, сіль або сольват), використовується у комбінації з антитілом до цитокіну (наприклад, антитілом IL-15, антитілом IL-21, антитілом IL-4, антитілом IL-7, антитілом IL-2, антитілом IL-9). У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою інгібітор JAK1, інгібітор JAK3, інгібітор рап-JAK, інгібітор BTK, інгібітор SYK або інгібітор дельта P13K. У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою антитіло до хемокіну.

Не обмежуючись якою-небудь особою, націлювана комбінована терапія, описана тут, має знижені побічні ефекти і/або збільшену ефективність. Наприклад, в одному варіанті здійснення винахід стосується комбінованої терапії для лікування CLL сполукою, описаною тут (наприклад, сполукою 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятним похідним (наприклад, сіль або сольват), і другим активним агентом (наприклад, антитіла IL-15, антитіла IL-21, антитіла IL-4, антитіла IL-7, антитіла IL-2, антитіла IL-9, інгібітори JAK1, інгібітори JAK3, інгібітори рап-JAK, інгібітори BTK, інгібітори SYK і/або інгібітори дельта P13K).

Далі, не будучи обмеженим особою теорією, було виявлено, що сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88) не впливає на шлях BTK або MEK. Відповідно, у деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з інгібітором BTK. В одному варіанті здійснення інгібітор BTK являє собою ібрутиніб. В одному варіанті здійснення інгібітор BTK являє собою AVL-292. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою iNHL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CLL.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з інгібітором MEK. В одному варіанті здійснення інгібітор MEK являє собою траметиніб/GSK1120212 (N-(3-{3-циклопропіл-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-1(2H)-іл}феніл)ацетамід), селуметиніб (6-(4-бром-2-хлораніліно)-7-фтор-N-(2-гідроксіетокси)-3-метилбензімідазол-5-карбоксамід), пімасертиб/AS703026/MS1935369 ((S)-N-(2,3-дигідроксипропіл)-3-((2-фтор-4-йодфеніл)аміно)ізоникотинамід), XL-518/GDC-0973 (1-((3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфеніл)аміно)феніл)карбоніл)-3-[(2S)-піперидин-2-іл]азетидин-3-ол), рефаметиніб/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6-метоксифеніл)-1-(2,3-дигідроксипропіл)циклопропан-1-сульфонамід), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-дигідроксипропокс]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-бензамід), TAK733 ((R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7-(3H,8H)-діон), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-бром-2-фторфеніл)аміно]-4-фтор-N-(2-гідроксіетокси)-1-метил-1H-бензімідазол-6-карбоксамід), RO5126766 (3-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламіно)-4-піридил]метил]-4-метил-7-піримідин-2-ілоксихромен-2-он), WX-554, RO4987655/CH4987655 (3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфеніл)аміно)-N-(2-гідроксіетокси)-5-((3-оксо-1,2-оксазинан-2-іл)метил)бензамід) або AZD8330 (2-((2-фтор-4-йодфеніл)аміно)-N-(2-гідроксіетокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід). В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення, рак або

гематологічне злоякісне утворення являє собою ALL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CTCL.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармaceutично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з інгібітором EZH₂. В одному варіанті здійснення інгібітор EZH₂ являє собою EPZ-6438, GSK-126, GSK-343, EI1 або 3-деазанплатоцин (DNNep). В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою iNHL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою ALL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CTCL.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармaceutично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з інгібітором bcl-2. В одному варіанті здійснення інгібітор BCL2 являє собою ABT-199 (4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл]метил]піперазин-1-іл]-N-[[3-нітро-4-[(4-тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно]феніл]сульфоніл]-2-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)окси]бензамід), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-хлорфеніл)феніл]метил]піперазин-1-іл]-N-[4-[(2R)-4-(диметиламіно)-1-фенілсульфанілбутан-2-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфонілбензамід), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-хлор-4,4-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]піперазин-1-іл)-N-((4-((4-морфоліно-1-фенілтіо)бутан-2-іл)аміно)-3-((трифторметил)сульфоніл)феніл)сульфоніл)бензамід), GX15-070 (обатоклакс мезилат, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-диметил-1H-пірол-2-іл)метиліден]-4-метоксипірол-2-іліден]індол; метансульфонову кислоту))) або G3139 (Облімерсен). В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою iNHL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CLL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою ALL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CTCL.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю iNHL, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармaceutично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з ритуксимабом. В одному варіанті здійснення пацієнт являє собою літнього пацієнта. В іншому варіанті здійснення iNHL є рецидивуючим або рефрактерним.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю iNHL, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармaceutично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з бендамустином. В одному варіанті здійснення iNHL є рецидивуючим або рефрактерним.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю iNHL, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармaceutично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з ритуксимабом і додатково в комбінації з бендамустином. В одному варіанті здійснення iNHL є рецидивуючим або рефрактерним.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю iNHL, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармaceutично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з леналідомідом. В одному варіанті здійснення iNHL є рецидивуючим або рефрактерним.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю CLL, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармaceutично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват),

38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з бендамустином. В одному варіанті здійснення Т-клітинна лімфома є рецидивуючою або рефрактерною.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю Т-клітинної лімфоми (PTCL або CTCL), що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з ритуксимабом і додатково в комбінації з бендамустином. В одному варіанті здійснення Т-клітинна лімфома є рецидивуючою або рефрактерною.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю Т-клітинної лімфоми (PTCL або CTCL), що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з ромідепсином. В одному варіанті здійснення Т-клітинна лімфома є рецидивуючою або рефрактерною.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю лімфоми з клітин мантиї, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з ритуксимабом. В одному варіанті здійснення лімфома з клітин мантиї є рецидивуючою або рефрактерною.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю лімфоми з клітин мантиї, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з бендамустином. В одному варіанті здійснення лімфома з клітин мантиї є рецидивуючою або рефрактерною.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю лімфоми з клітин мантиї, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з ритуксимабом, додатково в комбінації з бендамустином. В одному варіанті здійснення лімфома з клітин мантиї є рецидивуючою або рефрактерною.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю лімфоми з клітин мантиї, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з ібрутинібом. В одному варіанті здійснення лімфома з клітин мантиї є рецидивуючою або рефрактерною.

Далі, не будучи обмеженим особою теорією, було виявлено, що ракові клітини показують профілі диференціальної чутливості до доксорубіцину і сполук за винаходом. Таким чином, винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з доксорубіцином. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою ALL.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з AraC. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою AML.

У деяких варіантах здійснення сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88 або їх фармавцетично прийнятна форма використовуються в комбінації з одним або більше других агентів або других терапевтичних засобів, приведених тут.

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою кон'югат антитіло-лікарський засіб, такий як, наприклад, інотузумаб озогаміцин або брентуксимаб ведотин.

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою цитотоксичний агент, такий як, наприклад, бендамустин, гемцитабін, оксаліплатин, циклофосфамід, вінкрестин, вінбластин, антрациклін (наприклад, даунорубіцин або дауноміцин, доксорубіцин), актиноміцин, дактиноміцин, блеоміцин, клофарабін, неларабін, кладрибін, аспарагіназа, метотрексат або пралатрексат.

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою один або більше інших протиракових агентів або хіміотерапевтичних агентів, таких як, наприклад, флударабін, ібрутиніб, фостаматиніб, леналідомід, талідомід, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізон або R-CHOP (Ритуксимаб, Циклофосфамід, Доксорубіцин або Гідроксидауноміцин, Вінкрестин або Онковін, Преднізон).

У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою антитіло до цитокіну (наприклад, антитіло IL-15, антитіло IL-21, антитіло IL-4, антитіло IL-7, антитіло IL-2, антитіло IL-9). У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою інгібітор JAK1, інгібітор JAK3, інгібітор рап-JAK, інгібітор BTK, інгібітор SYK або інгібітор дельта PI3K. У деяких варіантах здійснення другий агент являє собою антитіло до хемокіну.

Не будучи обмеженим особою теорією, націлювальна комбінована терапія, описана тут, має знижені побічні ефекти і/або збільшену ефективність. Наприклад, в одному варіанті здійснення винахід стосується комбінованої терапії для лікування CLL сполукою, описаною тут (наприклад, сполукою 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), і другим активним агентом (наприклад, антитіла IL-15, антитіла IL-21, антитіла IL-4, антитіла IL-7, антитіла IL-2, антитіла IL-9, інгібітори JAK1, інгібітори JAK3, інгібітори рап-JAK, інгібітори BTK, інгібітори SYK і/або інгібітори дельта PI3K).

Далі не будучи обмеженим особою теорією, було виявлено, що сполука за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88) не впливає на шлях BTK або MEK. Відповідно, у деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з інгібітором BTK. В одному варіанті здійснення інгібітор BTK являє собою ібрутиніб. В одному варіанті здійснення інгібітор BTK являє собою AVL-292. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CLL.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з інгібітором MEK. В одному варіанті здійснення інгібітор MEK являє собою таметиніб, селуметиніб, AS703026/MS1935369, XL-518/GDC-0973, BAY869766/RDEA119, GSK1120212 (траметиніб), пімасертиб, рефаметиніб, PD-0325901, TAK733, MEK162/ARRY438162, RO5126766, WX-554, RO4987655/CH4987655 або AZD8330. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою ALL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CTCL.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з інгібітором bcl-2. В одному варіанті здійснення інгібітор BCL2 являє собою ABT-199, ABT-737, ABT-263, GX15-070 (обатоклакс мезилат) або G3139 (Genasense). В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою ALL. В іншому варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою CTCL.

Далі, не будучи обмеженим особою теорією, було виявлено, що ракові клітини показують профілі диференціальної чутливості до доксорубіцину і сполук за винаходом. Таким чином, винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61,

63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з доксорубіцином. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою ALL.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується способу лікування або контролю раку або гематологічного злоякісного утворення, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (наприклад, сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88), або її фармавцетично прийнятного похідного (наприклад, сіль або сольват), у комбінації з AraC. В одному варіанті здійснення, рак або гематологічне злоякісне утворення являє собою AML.

У деяких варіантах здійснення сполуки 2, 4, 7, 9, 17, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 і 88 або їх фармавцетично прийнятна форма використовуються в комбінації з одним або більше других агентів або других терапевтичних засобів, описаних тут.

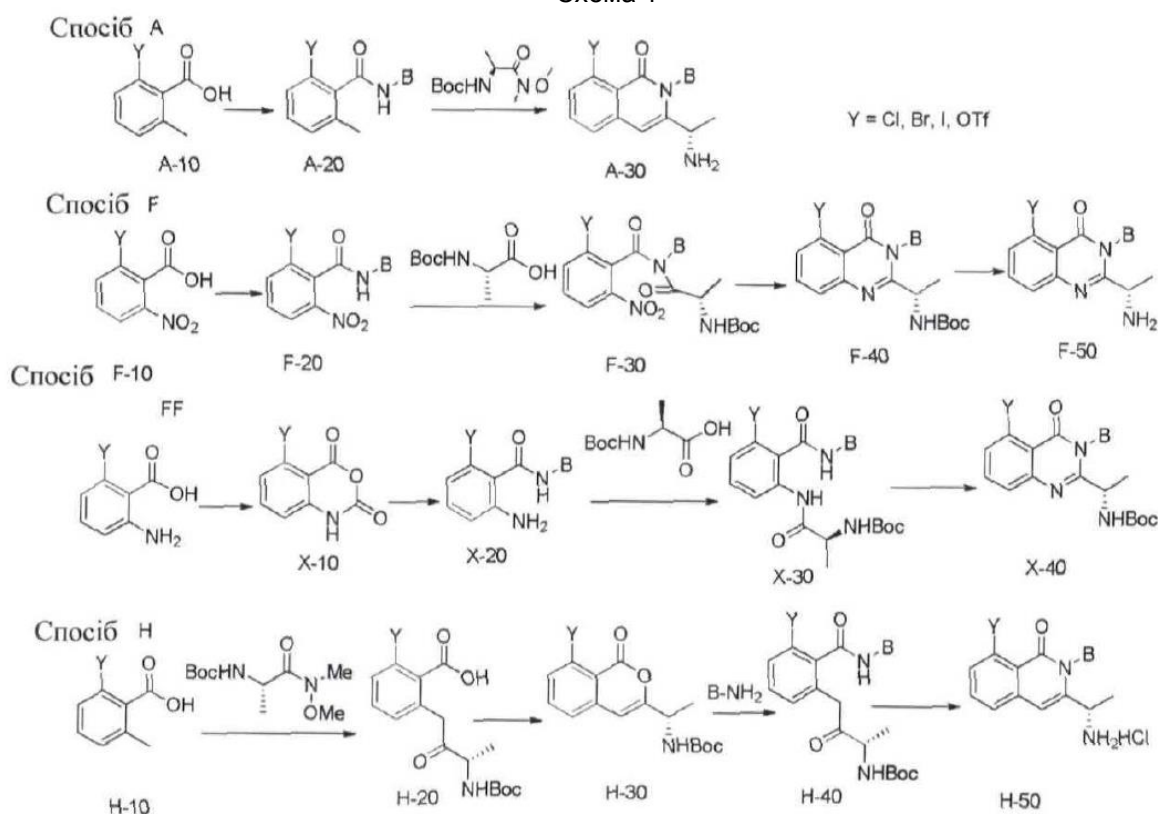
Далі винахід стосується способів модуляції активності кінази шляхом контактування кінази з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для модуляції активності кінази. Модуляція може являти собою інгібування або активування активності кінази. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази шляхом контактування кінази з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для інгібування активності кінази. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази в розчині шляхом контактування вказаного розчину з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для інгібування активності кінази в вказаному розчині. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази в клітині шляхом контактування вказаної клітини з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для інгібування активності кінази у вказаній клітині. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази в тканині шляхом контактування вказаної тканини з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для інгібування активності кінази у вказаній тканині. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази в організмі шляхом контактування вказаного організму з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для інгібування активності кінази у вказаному організмі. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази у тварини шляхом контактування вказаної тварини з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для інгібування активності кінази у вказаній тварини. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази в ссавця шляхом контактування вказаного ссавця з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для інгібування активності кінази у вказаного ссавця. У деяких варіантах здійснення винахід стосується способів інгібування активності кінази в людини шляхом контактування вказаної людини з кількістю сполуки за винаходом, достатньою для інгібування активності кінази у вказаної людини. У деяких варіантах здійснення % активності кінази після контакту з кіназою зі сполукою за винаходом становить менше 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 99% активності кінази під час відсутності вказаної стадії контактування.

Приклади і приклади одержання, приведені нижче, ілюструють сполуки за винаходом і способи одержання таких сполук. Варто розуміти, що об'єм даного розкриття ні в якому разі не обмежений обсягом наступних прикладів і прикладів одержання. У наступних прикладах молекули з єдиним хіральним центром, якщо не вказане інше, існують у формі рацемічної суміші. Молекули з двома або більше хіральною центрами, якщо не вказане інше, існують у формі рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть бути отримані способами, відомими фахівцю.

Синтез сполук

У деяких варіантах здійснення сполуки за винаходом можуть бути отримані відповідно до способів, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, сполуки за винаходом можуть бути синтезовані відповідно до схем, приведених нижче. Схема 1 показує синтез аміну A-30, F-50, X-40 і H50. Схема 2 показує синтез аміду D-20 і формули I.

Схема 1

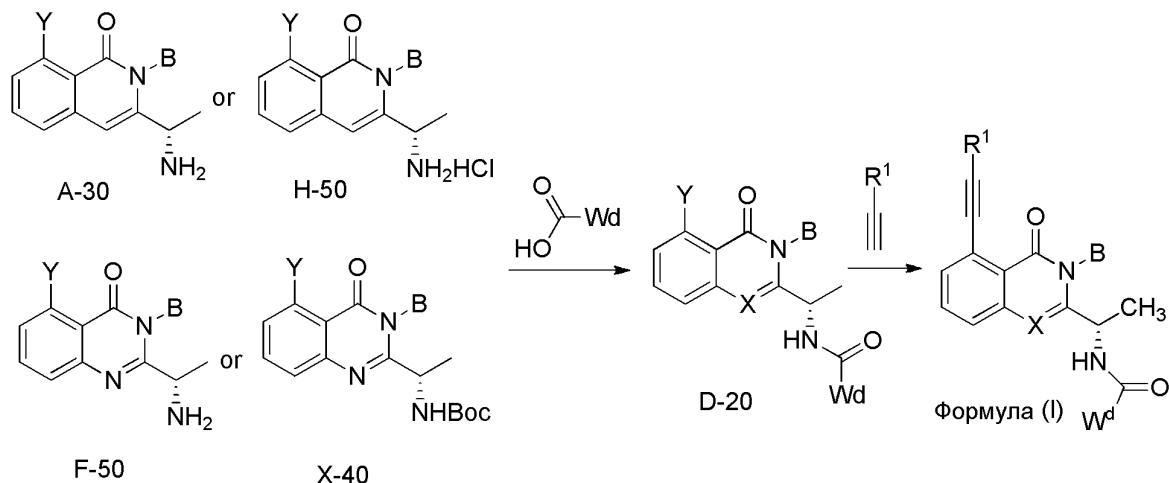


Зокрема, у Схемі 1 у способі А, сполуку ізохінолінонамін А-30 одержують у дві стадії. Наприклад, на першій стадії сполуку А-10 перетворюють у сполуку А-20. Сполуку А-20 піддають сполученню з трет-бутил(1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)карбаматом, одержуючи сполуку А-30. У деяких варіантах здійснення, сполука ізохінолінон може бути отримана відповідно до способу Н. Наприклад, сполуку Н-10 піддають сполученню з трет-бутил(1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)карбаматом, одержуючи сполуку Н-20, яку потім перетворюють у Н-30. Сполука Н-30 реагує з В-NH₂, утворити сполуку Н-40, яку потім обробляють, наприклад, кислотою, одержуючи Н-50.

У способі F, одержують хіназолінон F-50. Наприклад, сполуку F-10 перетворюють у сполуку F-20, яку піддають сполученню з 2-(трет-бутоксикарбоніл)амінопропановою кислотою, одержуючи F-30. Сполуку F-30 потім перетворюють у F-40. Сполуку F-40 піддають видаленню захисної групи, одержуючи сполуку F-50. Альтернативно, хіназолінон Х-40 може бути отриманий, виходячи з 2-аміно-6-хлорбензойної кислоти з одержанням сполуки Х-10, яка може бути перетворена в сполуку Х-20. Сполука Х-20 може бути піддана сполученню з 2-(трет-Бутоксикарбоніл)амінопропановою кислотою з одержанням сполуки Х-30, яка може бути перетворена в бажану сполуку Х-40.

У Схемі 2 аміно сполука А30, F50, Х-40 або Н50 обробляють Wd-C(O)OH, одержуючи амід D20, який обробляють алкіном, одержуючи сполуку Формули (I).

Схема 2



Приклади

Хімічні приклади

5 Хімічні сполуки, описані тут, можуть бути синтезовані відповідно до однієї або більше ілюстративних схем, приведених тут, і/або методів, відомих у даній галузі техніки.

Якщо не вказане інше, реакції, описані тут, мають місце при атмосферному тиску, звичайно в межах діапазону температур від 10°C до 200°C. Далі, якщо не вказане інше, часи й умови реакції вказані приблизно, наприклад, мають місце при приблизно атмосферному тиску в межах
 10 діапазону температур від приблизно 10°C до приблизно 110°C протягом деякого періоду часу, тобто, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 24 годин; реакції, що залишаються для протікання протягом ночі в деяких варіантах здійснення, можуть протікати в середньому протягом періоду приблизно 16 годин.

Терміни «розчинник», «органічний розчинник» і «інертний розчинник», кожний, має на увазі
 15 розчинник, інертний в умовах описуваної в зв'язку з ним реакції, включаючи, наприклад, бензол, толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран («THF»), диметилформамід («DMF»), хлороформ, метилен хлорид (або дихлорметан), простий діетиловий ефір, метанол, N-метилпіролідон («NMP»), піридин і т. п. Якщо не вказане інше, розчинники, використовувані в реакціях, описаних тут, є інертними органічними розчинниками. Якщо не вказане інше, на кожен грам
 20 ключового компонента реакції, один см³ (або мл) розчинника становить еквівалентний об'єм.

Виділення й очищення хімічних сполук і проміжних сполук, описаних тут, можуть бути зроблені при бажанні будь-якою прийнятною процедурою розділення або очищення, такою як, наприклад, фільтрація, екстракція, кристалізація, колонкова хроматографія, тонкошарова хроматографія або товстошарова хроматографія, або комбінацією цих процедур. Специфічні
 25 ілюстрації прийнятих процедур розділення і виділення дані відносно прикладів, приведених нижче. Однак інші еквівалентні процедури розділення або виділення можуть також використовуватися.

Коли бажано, (R) і (S) ізомери сполук з необмежувальних прикладів, якщо вони існують, можуть бути розділені способами, відомими фахівцю, наприклад, формуванням
 30 діастереомерних солей або комплексів, які можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією; формуванням діастереомерних похідних, що можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією, газо-рідинною або рідинною хроматографією; селективною реакцією одного енантіомеру з енантіомерспецифічним реагентом, наприклад ферментативним окисненням або відновленням з наступним розділенням модифікованих і немодифікованих енантіомерів; або газо-рідинною
 35 або рідинною хроматографією в хіральному середовищі, наприклад на хіральній підкладці, такий як силікагель, зі зв'язаним хіральним лігандом або в присутності хірального розчинника. Альтернативно, специфічний енантіомер може бути синтезований асиметричним синтезом з використанням оптично активних реагентів, субстратів, каталізаторів або розчинників, або перетворенням одного енантіомера в інший асиметричним перетворенням. Далі, атропізомери (тобто, стереоізомери утрудненого обертання навколо одинарних зв'язків) сполук за винаходом
 40 можуть бути розділені або виділені способами, відомими фахівцю. Наприклад, деякі замісники В з орто- або метазаміщеним фенілом можуть утворювати атропізомери, де вони можуть бути розділені і виділені.

Сполуки, описані тут, можуть у разі потреби контактувати з фармацевтично прийнятною
 45 кислотою, утворюючи відповідні солі приєднання з кислотою. Крім того, сполуки, описані тут,

можуть у разі потреби контактувати з фармацевтично прийнятною основою, утворюючи відповідні солі приєднання з основою.

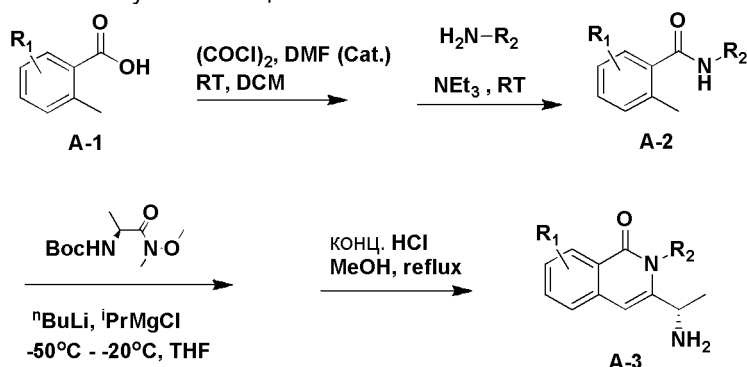
У деяких варіантах здійснення сполуки за винаходом можуть звичайно синтезуватися прийнятною комбінацією в цілому відомих синтетичних способів. Способи, які можуть бути використані в синтезі цих хімічних сполук, легко очевидні і доступні фахівцю у відповідній галузі техніки на підставі даного розкриття. Багато вихідних сполук, які можуть бути в разі потреби заміщені, і інші реагенти комерційно доступні, наприклад, від Aldrich Chemical Company (Милуоки, Вісконсин) або можуть бути легко отримані фахівцем з використанням звичайно використовуваної методології синтезу.

Обговорення нижче пропонується для ілюстрації деяких з різноманітних способів, доступних для використання в одержанні сполук, і не призначене для обмеження обсягу реакцій або послідовностей реакцій, які можуть використовуватися в одержанні розкритих тут сполук.

Загальні способи синтезу

Сполуки, звичайно описувані тут, буде простіше зрозуміти відносно наступних прикладів, які включені просто з метою ілюстрації деяких аспектів і варіантів здійснення і не призначені для обмеження цих аспектів і варіантів здійснення.

(i) Загальний спосіб синтезу амінічних циклів:



Спосіб A:

Загальні умови одержання (S)-3-(1-амінетил)-ізохінолін-1(2H)-онів:

До перемішуваної суміші даної о-метилбензойної кислоти (A-1) (1 екв., наприклад, 1,5 моль) і DMF (каталітична кількість, наприклад, 2 мл) у DCM (1,2 М, наприклад, 1275 мл) при кімнатній температурі додавали оксаліл хлорид (1,1 екв., наприклад, 1,65 моль) за 5 хвилин, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в DCM (150 мл), і кінцевий розчин (розчин A) використовували безпосередньо на наступній стадії.

До перемішуваної суміші аніліну (1,05 екв., наприклад, 1,58 моль) і триетиламіну (2,1 екв., наприклад, 3,15 моль) у DCM (1,2 М, наприклад, 1350 мл), вищезгаданий розчин A (наприклад, 150 мл) додавали по краплях, підтримуючи температуру реакції в діапазоні від 25°C до 40°C у ванні води з льодом. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., і потім додавали воду (наприклад, 1000 мл). Органічні шари розділяли і промивали водою (2 х, наприклад, 1000 мл), висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт суспендували в н-гептанах (наприклад, 1000 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Осад збирали фільтрацією, обполіскували гептанами (наприклад, 500 мл) і далі висушували у вакуумі, одержуючи амід (A-2).

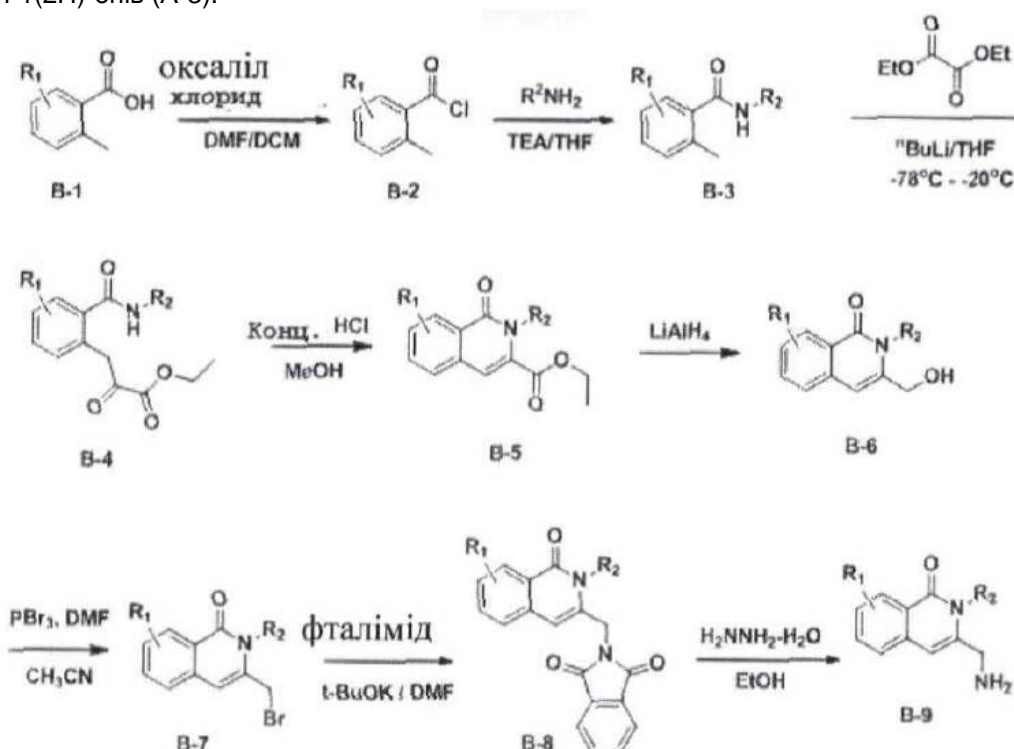
До перемішуваної суміші амиду (A-2) (1 екв., наприклад, 173 ммоль) у безводному THF (наприклад, 250 мл) при -30°C в атмосфері аргону розчин н-бутиллітію в гексанах (2,5 екв., 2,5 М, наприклад, 432 моль) додавали по краплях за 30 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру від -30°C до -10°C. Отриману суміш потім перемішували при -30°C протягом 30 хвилин.

До перемішуваної суміші (S)-трет-бутил-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (1,5 екв., наприклад, 260 ммоль) у безводному THF (наприклад, 250 мл) при -30°C в атмосфері аргону розчин ізопропілмагній хлориду в THF (1,65 екв., 1 М, наприклад, 286 ммоль) додавали по краплях за 30 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру від -30°C до -10°C. Отриману суміш перемішували в -30°C протягом 30 хвилин. Цей розчин тоді повільно додається до вищезгаданої реакційної суміші, підтримуючи внутрішню температуру між -30°C і -10°C. Отриману суміш перемішували при -15°C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою (наприклад, 50 мл) і потім підкислювали конц. HCl при температурі від -10°C до 0°C, щоб довести pH до 1-3. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі.

Залишок розчиняли в MeOH (наприклад, 480 мл) і потім конц. HCl (наприклад, 240 мл) додавали швидко при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, щоб зменшити об'єм до приблизно 450 мл. Залишок екстрагували 2:1 суміш гептану і етил ацетату (наприклад, 2×500

5 мл). Водний шар підлюговували концентрованим гідроксидом амонію, щоб довести значення pH до 9-10, підтримуючи внутрішню температуру від -10°C до 0°C. Суміш потім екстрагували DCM (наприклад, 3×300 мл), промивали сольовим розчином, висушували над $MgSO_4$ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок розчиняли в MeOH (наприклад, 1200 мл) при кімнатній температурі. До цього розчину D-(-)-винну кислоту (0,8 екв., наприклад, 21 г, 140

10 ммоль) додавали в одній частині при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин осаджувалася тверда речовина білого кольору і суміш суспендували при кімнатній температурі протягом 10 год. Тверду речовину збирали фільтрацією й обполіскували MeOH (наприклад, 3×50 мл). Зібрану тверду речовину суспендували у воді (наприклад, 500 мл) і потім нейтралізували концентрованим розчином гідроксиду амонію при кімнатній температурі, щоб довести pH до 9-10. Суміш екстрагували DCM (наприклад, 3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над $MgSO_4$ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи (S)-3-(1-амінетил)-ізохінолін-1(2H)-онів (A-3).



Спосіб В:

Загальні умови одержання 3-(амінометил)-ізохінолін-1(2H)-онів:

Суміш бензойної кислоти (B-1) (1 екв., наприклад, 400 ммоль), оксаліл хлориду (2 екв., наприклад, 101 г, 800 ммоль) і DMF (каталітична кількість, наприклад, 0,2 мл) у DCM (1M, наприклад, 400 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі, одержуючи хлорангідрид кислоти (B-2). Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення.

Суміш аміну R^2NH_2 (1,05 екв., наприклад, 420 ммоль) і триетиламіну (1,7, наприклад, 700 ммоль) у DCM (1,4 M, наприклад, 300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До цієї суміші хлорангідрид кислоти (B-2) (1 екв., наприклад, 400 ммоль) додавали по краплях, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду (наприклад, 300 мл) і екстрагували DCM (наприклад, 3×200 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи продукт. Продукт суспендували в простому ізопропіловому ефірі (наприклад, 300 мл), перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 30 хв. і потім охолоджували до 0-5°C. Осад збирали фільтрацією і далі висушували у вакуумі, одержуючи амідний продукт (B-3).

До перемішаного розчину амідю (В-3) (1,0 екв., наприклад, 0,1 моль) у безводному THF (0,4 М, наприклад, 225 мл) при -78°C в атмосфері аргону розчин н-бутиллітію в гексанах (2,5 М, 3 екв., наприклад, 120 мл, 0,3 моль) додавали по краплях за 1 год., підтримуючи внутрішню температуру від -78°C до -50°C . Отриману суміш перемішували при -70°C протягом 1 год., і потім діетил оксалат (1,2 екв., наприклад, 17,5 г, 0,12 моль) швидко додавали (зі збільшенням температури до -20°C після додавання). Суміш перемішували при -50°C протягом 10 хвилин і потім гасили водою (наприклад, 100 мл). Неорганічну сіль видаляли фільтрацією, і фільтрат промивали етилацетатом (наприклад, 2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (наприклад, 100 мл), висушували над MgSO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи продукт у формі напівтвердої речовини. Продукт суспендували в простому ізопропіловому ефірі (наприклад, 100 мл) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією і далі висушували у вакуумі, одержуючи продукт (В-4). Отриманий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії.

Сполуку (В-4) (1 екв., наприклад, 88 ммоль) розчиняли в 0,9 М суміші HCl/MeOH (100 мл, наприклад, 10 М), і отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок суспендували в етилацетаті (100 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією, обполіскували етилацетатом (3×50 мл) і далі висушували у вакуумі, одержуючи продукт (В-5).

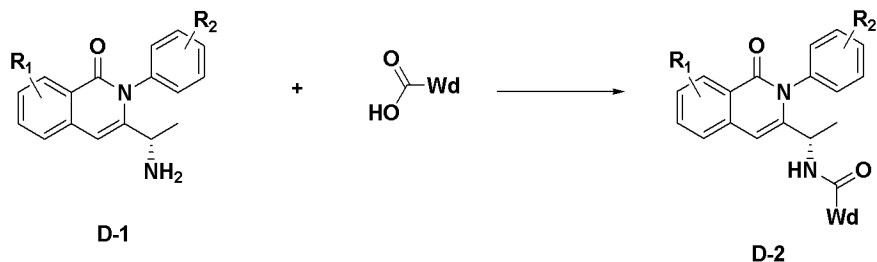
До перемішаної суспензії літій алюміній гідриду (3 екв., наприклад, 15,6 г, 410 ммоль) у безводному THF (0,3 М, наприклад, 500 мл) при -78°C в атмосфері азоту, (В-5) (1 екв., наприклад, 137 ммоль) повільно додавали за 10 хв. Отриманій суміші давали нагрітися до -30°C і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш потім охолоджували до -78°C і акуратно гасили водою (наприклад, 100 мл). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури, фільтрували через силікагель (наприклад, 20 г), і фільтрат концентрували у вакуумі. Суміш продукту вливали в H_2O (наприклад, 200 мл) і екстрагували етилацетатом (наприклад, 3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (наприклад, 100 мл), висушували над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт суспендували в етилацетаті (наприклад, 30 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією і далі висушували у вакуумі, одержуючи продукт (В-6).

Трибромід фосфору (1,2 екв., наприклад, 3,42 г, 12,6 ммоль) і DMF (2,0 екв., наприклад, 1,6 г, 21,0 ммоль) розчиняли в CH_3CN (0,13 М, наприклад, 100 мл), і отриману суміш перемішували при -10°C протягом 10 хвилин. До цієї суміші частинами додавали спирт (В-6) (1,0 екв., 10,5 ммоль). Отриманій суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ще 30 хвилин. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO_3 при $0-5^{\circ}\text{C}$ і потім фільтрували. Фільтрат екстрагували етилацетатом (наприклад, 3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (20% етилацет-петролейний ефір), одержуючи бромідний продукт (В-7).

До перемішаної суміші фталіміду (1,1 екв., наприклад, 6,93 ммоль) у DMF (наприклад, 20 мл) при кімнатній температурі, калій-трет-бутоксид (1,5 екв., наприклад, 1,1 г, 9,45 ммоль) додавали частинами за 10 хвилин і потім додавали бромід (В-7) (1,0 екв., наприклад, 6,3 ммоль). Отриману суміш перемішували при 100°C протягом 2 год. Реакційної суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім вливали у воду з льодом (наприклад, 30 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (наприклад, 3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (наприклад, 16% етилацет-петролейний ефір), одержуючи продукт діон (В-8).

Діон (В-8) (1,0 екв., наприклад, 1,5 ммоль) і гідазин гідрат (наприклад, 8,0 екв., 600 мг, 12 ммоль) розчиняли в EtOH (наприклад, 20 мл), і отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім фільтрували. Осад після фільтрації промивали EtOH (наприклад, 10 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (наприклад, 2,5% MeOH-DCM), одержуючи амін (В-9).

(i) Загальні способи синтезу амідів:

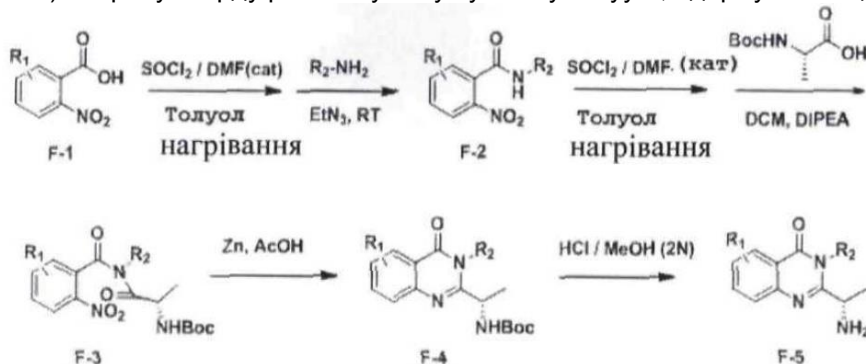


Спосіб D:

До суміші аміну (D-1) (1,0 екв., наприклад, 0,5 ммоль), W_d -COOH карбонової кислоти (1,1 екв., наприклад, 0,55 ммоль), і N,N-діізопропілетиламіну (2,0 екв., наприклад, 0,17 мл, 1,0 ммоль) у безводному DMF (наприклад, 5 мл) послідовно додавали 1-гідроксибензотриазол гідрат (1,3 екв., наприклад, 0,65 ммоль) і гідрохлорид EDC (1,3 екв., наприклад, 0,65 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2-16 год. Воду з льодом або насичений розчин карбонату натрію додавали до реакційної суміші і потім перемішували протягом 10 хвилин. Осад збирали фільтрацією, споліскували водою і висушували у вакуумі. Зібрану тверду речовину потім очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (наприклад, 0-10% MeOH-DCM), одержуючи амідний продукт (D-2).

Спосіб E:

Розчин аміну (D-1) (1 екв., наприклад, 0,25 ммоль), W_d -COOH карбонової кислоти (1,1 екв.) і 1-гідроксибензотриазол гідрату (1,3 екв.) у диметилформаміді (0,1 M) обробляли діізопропілетиламіном (2 екв.) і потім гідрохлоридом EDC (1,3 екв., наприклад, 63 мг). Реакційну суміш перемішували при температурі середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (5х розчинник) і додавали оцтову кислоту (1,5 екв.), потім суміш перемішували у ванні з льодом протягом 40 хвилин. Отриманий осад збирали фільтрацією і промивали водою (наприклад, 3×3 мл). Зібрану тверду речовину висушували у вакуумі, одержуючи амід (D-2).



Спосіб F:

До перемішуваної суміші нітробензойної кислоти (F-1) (1,0 екв., 1,0 моль) і DMF (наприклад, 2,0 мл) у толуолі (наприклад, 800 мл), тіоніл хлорид (4,0 екв., наприклад, 292 мл, 1,0 моль) додавали по краплях (за 15 хвилин), і отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в DCM (наприклад, 100 мл), одержуючи розчин А, який використовували безпосередньо на наступній стадії.

До перемішуваної суміші даного аміну R^2 -NH₂ (1,1 екв., наприклад, 102,4 г, 1,1 моль) і триетиламіну (2,0 екв., наприклад, 280 мл, 2,0 моль) у DCM (1,6 M, наприклад, 700 мл), розчин А додавали по краплях, підтримуючи температуру реакції нижче 10°C. Отриманої суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою з льодом (наприклад, 1,0 л) і перемішували протягом 15 хвилин. Осад збирали фільтрацією, обполіскували простим ізопропіловим ефіром (наприклад, 3×100 мл) і петролейним ефіром (наприклад, 3×100 мл) і потім висушували у вакуумі, одержуючи амідний продукт (F-2).

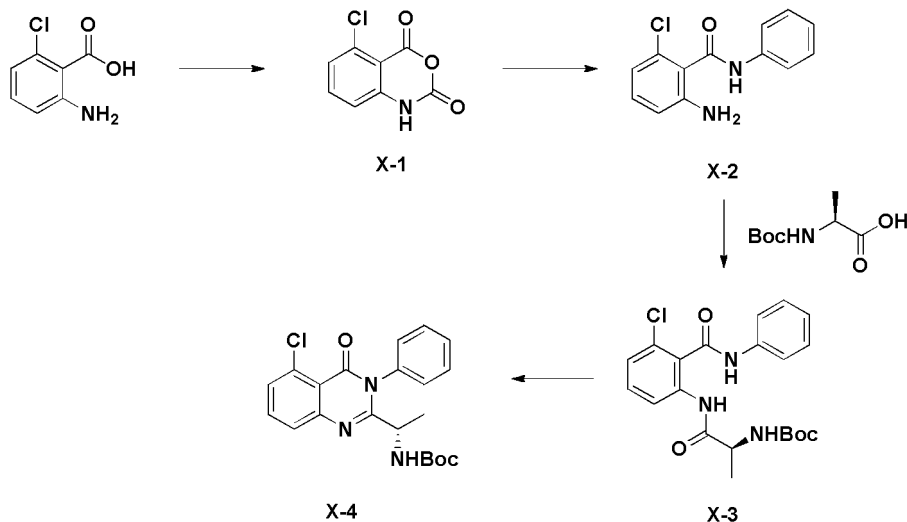
До суміші нітро-бензаміду (F-2) (1,0 екв., наприклад, 20,0 ммоль) і DMF (кат.) у толуолі (0,3 M, наприклад, 60 мл) при кімнатній температурі, додавали по краплях (за 5 хвилин) тіоніл хлорид (8,2 екв., наприклад, 12 мл, 164 ммоль), і отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в DCM (наприклад, 10 мл), одержуючи розчин В, який використовували безпосередньо на наступній стадії.

До перемішуваної суміші N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-аланіну (0,8 екв., наприклад, 16,0 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,5 екв., наприклад, 4,0 г, 31,0 ммоль) у DCM (0,8 М, наприклад, 20 мл), додавали по краплях розчин В, підтримуючи температуру реакції 0-10°C. Отриману суміш перемішували при цій температурі протягом 1 год. і потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою з льодом (наприклад, 100 мл). Органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували DCM (наприклад, 2×80 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок суспендували в ізопропіловому ефірі (наприклад, 100 мл) протягом 15 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією і висушували у вакуумі, одержуючи продукт (F-3).

До суспензії цинкового пилу (10,0 екв., наприклад, 7,2 г, 110 ммоль) у крижаній оцтовій кислоті (2,8 М, наприклад, 40 мл) при 15°C додавали розчин (F-3) (1,0 екв., наприклад, 11,0 ммоль) у крижаній оцтовій кислоті (0,3 М, наприклад, 40 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш виливали у воду з льодом (наприклад, 200 мл) і нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃ до pH 8. Отриману суміш екстрагували DCM (наприклад, 3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (7% етилацет-петролейний ефір), одержуючи продукт (F-4).

Сполуку (F-4) (1,0 екв., наприклад, 0,5 ммоль) розчиняли в гідрохлоридному розчині метанолу (8 екв., наприклад, 2н., 20 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою (30 мл) і потім нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃ до pH 8, підтримуючи температуру нижче 5°C. Отриману суміш екстрагували DCM (наприклад, 3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок суспендували в петролейному ефірі (наприклад, 10 мл). Тверду речовину збирали фільтрацією і висушували у вакуумі, одержуючи продукт (F-5).

Хіназолінон (F-5) може використовуватися для синтезу сполук, описаних тут, з використанням, наприклад, Способу D для сполучення аміну з групами W_d.



Спосіб FF

Альтернативно, сполуки з хіназоліноновим кільцем можуть бути отримані відповідно до процедур, описаних у публікації РСТ № WO2013082540.

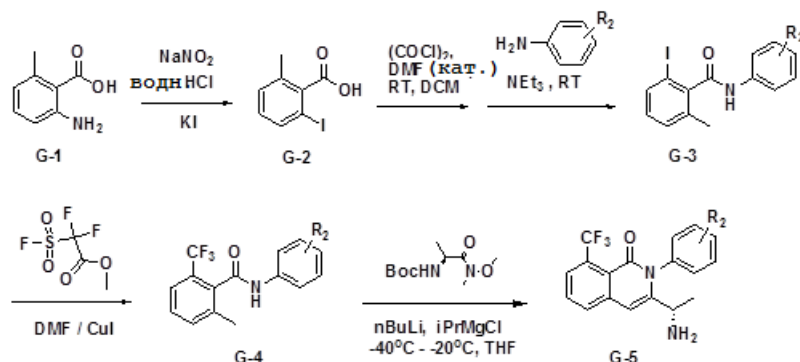
У Способі FF 2-аміно-6-хлорбензойну кислоту (63 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (60 мл) у круглодонній колбі на 250 мл, вміщували в атмосферу Ar і нагрівали до 50°C. Додавали піридин (2,0 екв.) з наступним додаванням по краплях розчину трифосгену (0,34 екв. у 30 мл ацетонітрилу), підтримуючи внутрішню температуру нижче 60°C. Суміш потім перемішували при 50°C протягом 2 год., після чого розчинник видаляли під вакуумом. Залишок, що залишився, диспергували в 50 мл води і фільтрували. Отриману тверду речовину промивали мінімальною кількістю ацетонітрилу, щоб видалити знебарвлення, і потім висушували, одержуючи бажаний ангідрид X-1.

Ангідрид X-1 (25,5 ммоль, 1,0 екв.) суспендували в діоксані (40 мл) в атмосфері Ar у 200 мл круглодонній колбі. Анілін (1,0 екв.) додавали по краплях. Нагрівання починали при 40°C і поступово підвищували температуру до 100°C. Після 4 год., більша частина вихідного матеріалу

була витрачена, після чого реакційній суміші давали охолонути. Розчинник потім видаляли під вакуумом, одержуючи масло, яке повторно розчиняли в толуолі з наступним додаванням гексанів, поки розчинник не доходить близько до точки розділення. Суміш перемішували протягом 14 год., після чого в колбі з'явилася тверда речовина. Цю тверду речовину виділяли вакуумною фільтрацією і промивали гексанами, одержуючи бажаний амід X-2 з високим виходом.

(S)-2-(трет-Бутоксикарбоніл)аміно)пропанову кислоту (33,0 ммоль, 2,0 екв.) розчиняли в сухому тетрагідрофурані (70 мл) в атмосфері Ar, після чого додавали по краплях N-метилморфолін (2,2 екв.). Суміш потім охолоджували до -17°C у ванні ацетон/сухий лід, після чого розчин ізобутил хлорформіату (2,0 екв. у 10 мл сухого тетрагідрофурану) додавали по краплях до суміші з наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Потім додавали розчин аміну X-2 (10 екв. у 10 мл сухого тетрагідрофурану). Ванну сухого льоду потім видаляли, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Потім її нагрівали до 60°C протягом ще 2 год., після чого давали охолонути. Потім послідовно додавали МТВЕ (150 мл) і воду (150 мл) при активному перемішуванні. Фази розділяли, і органічну фазу промивали водою (2×50 мл) і сольовим розчином (50 мл) і висушували над сульфатом натрію. Розчин потім концентрували при зниженому тиску, і сирий залишок очищали, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (градієнт етил ацетат/гексани 5-30) X-3 як продукт сполучення.

Сполуку X-3 (4,9 ммоль, 1,0 екв.) потім суспендували в ацетонітрилі (100 мл). Потім додавали триетиламін (48 екв.) при перемішуванні з наступним додаванням по краплях хлортриметилсилану (15 екв.). Колбу потім ізолювали і нагрівали до 90°C протягом 3 год. Реакційній суміші давали охолонути, після чого розчинник видаляли під вакуумом. Залишок потім розчиняли в етилацетаті (120 мл) і послідовно промивали насиченим карбонатом натрію (1×100 мл), водою (1×100 мл) і сольовим розчином (1×100 мл). Органічний шар потім висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи циклізований продукт X-4. Цей продукт може використовуватися безпосередньо в наступних реакціях, або може бути очищений з використанням флеш-хроматографії на силікагелі.



Спосіб G:

Загальні умови для одержання (S)-3-(1-амінетил)-8-(трифторметил)ізохінолін-1(2H)-онів:

До суспензії 2-аміно-6-метилбензойної кислоти (G-1) (20,0 г, 132,0 ммоль, 1,0 екв.) у H_2O (55 мл) при $0-5^{\circ}\text{C}$ повільно додавали конц. HCl (36,5%, 64 мл, 749 ммоль, 5,7 екв.). Після перемішування протягом 15 хвилин суміш додавали по краплях до розчину нітриту натрію (12,02 г, 174,0 ммоль, 1,32 екв.) у H_2O (36 мл) при $0-5^{\circ}\text{C}$, і отриману суміш перемішували протягом 1 год. Кінцевий розчин потім додавали до розчину KI (60,5 г, 364,5 ммоль, 2,76 екв.) у H_2O (150 мл) при $0-5^{\circ}\text{C}$. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×100 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (0-20% етил ацетат-петролейний ефір), одержуючи продукт, 2-йод-6-метилбензойну кислоту (G-2).

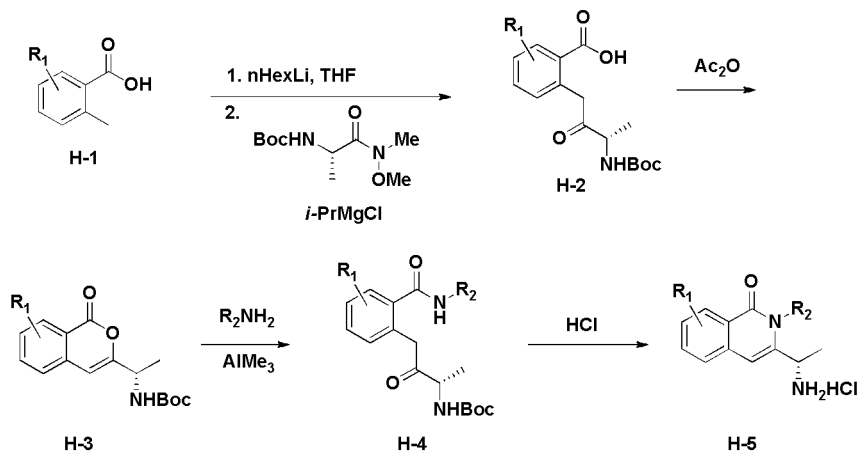
До перемішуваної суміші 2-йод-6-метилбензойної кислоти (G-2) (305,3 ммоль, 1,0 екв.) і DMF (0,3 мл) у DCM (350 мл) при кімнатній температурі додавали по краплях оксаліл хлорид (466,4 ммоль, 1,5 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в DCM (50 мл), і кінцевий розчин (розчин А) використовували безпосередньо на наступній стадії.

До перемішуваної суміші R^3 -заміщеного аніліну (335,7 ммоль, 1,1 екв.) і триетиламіну (915,0 ммоль, 3,0 екв.) у DCM (350 мл) додавали по краплях розчин А (150 мл), підтримуючи

температуру реакції нижче 30°C за допомогою ванни води з льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і потім гасили водою (200 мл). Органічний шар відділяли, промивали водою (2×200 мл), висушували над безводним Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт обполіскували ізопропіловим ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи амідний продукт (G-3).

Суміш амиду (G-3) (18,0 ммоль, 1,0 екв.), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату (72,9 ммоль, 4,0 екв.) і CuI (3,63 ммоль, 0,2 екв.) у DMF (130 мл) перемішували при 70°C в атмосфері аргону протягом ночі. Суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім концентрували у вакуумі, щоб видалити розчинник. Отриманий залишок розділяли між етилацетатом (60 мл) і водою (60 мл), і водний шар екстрагували етилацетатом (2×60 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×60 мл), висушували над безводним Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем, одержуючи продукт, трифторметил амід (G-4).

До перемішуваної суміші амиду (G-4) (10,1 ммоль, 1,0 екв.) у безводному THF (25 мл) при -40°C в атмосфері аргону додавали по краплях (за 15 хвилин) розчин н-бутиллітію в THF (2,5 М, 25,3 ммоль, 2,5 екв.), і внутрішню температуру підтримували рівною від -30°C до -20°C під час додавання. Отриману суміш перемішували при -30°C протягом ще 1 год. До перемішуваної суміші (S)-трет-бутил-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (11,1 ммоль, 1,1 екв.) у безводному THF (20 мл) при -30°C в атмосфері аргону додавали по краплях (за 15 хвилин) розчин ізопропілмагній хлориду в THF (12,6 ммоль, 1,25 екв.), і внутрішню температуру підтримували нижче -20°C під час додавання. Отриману суміш перемішували при -15°C протягом 1 год. Цей розчин потім повільно додавали до вищезгаданої реакційної суміші при -30°C (за 10 хвилин), і отриману суміш перемішували при -30°C протягом ще 30 хвилин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл) і потім підкисляли конц. HCl при -5°C до pH 5. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в MeOH (10 мл), і потім конц. HCl (10 мл) додавали швидко при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 год., охолоджували до кімнатної температури і потім концентрували у вакуумі. Залишок суспендували у воді (15 мл), підлугувували концентрованим гідроксидом амонію до pH 9-10, підтримуючи внутрішню температуру нижче 5°C, і потім екстрагували DCM (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над MgSO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок розчиняли в MeOH (70 мл). До цього розчину D-(-)-винну кислоту (8,1 ммоль, 0,8 екв.) додавали в одній частині при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин тверда речовина осаджувалася, і суміш суспендували при кімнатній температурі протягом 10 год. Осад збирали фільтрацією й споліскували MeOH (3×4,0 мл). Зібрану тверду речовину суспендували у воді (30 мл) і потім нейтралізували концентрованим розчином гідроксиду амонію при кімнатній температурі до pH 9-10. Суміш екстрагували DCM (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним MgSO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи продукт, (S)-3-(1-амінетил)-8-(трифторметил)ізохінолін-1(2H)-он (G-5).



Спосіб H:

Загальні умови для одержання (S)-3-(1-амінетил)-ізохінолін-1(2H)-онів:

о-Метилбензойну кислоту (H-1) (1 екв., наприклад, 46,9 ммоль) у висушеній полум'яній круглодонній колбі під азотом розчиняли в THF (1 М, наприклад, 50 мл). Отриманий гомогенний жовтий розчин охолоджували до -25°C і повільно додавали н-гексиллітій (4,3 екв., наприклад,

202 ммоль; 2,3 М у гексанах), після чого розчин ставав темно-червоним, і перемішували при -20°C протягом 20 хвилин.

(S)-Трет-бутил-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат (1,3 екв., наприклад, 61,0 ммоль) заповнювали в другу суху круглодонну колбу під N_2 і суспендували в 70 мл сухого THF і охолоджували до -10°C. ізопропіл хлорид магнію (2 М, 2,7 екв., наприклад, 127 ммоль) повільно додавали, одержуючи прозорий жовтий розчин. Цей розчин потім повільно канюлювали по краплях у першу круглодонну колбу. Після завершення додавання, темний розчин повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш потім повторно охолоджували до -10°C і швидко канюлювали в іншу колбу, заповнену етилацетатом (наприклад, 15 мл) і ізомасляною кислотою (наприклад, 10 мл) при -10°C під N_2 . У цей час суміш з жовтогогарячої і мутної ставала прозорою і гомогенною. Після додавання суміш перемішували протягом 5 хвилин, після чого швидко додавали воду (наприклад, 10 мл), і суміш перемішували енергійно протягом 10 хвилин при кімнатній температурі.

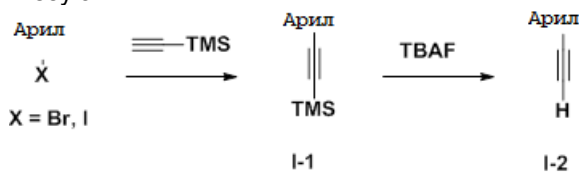
Суміш потім переміщали на ділильну лійку і додавали воду (наприклад, 200 мл), щоб розчинити солі (pH ~ 9). Водний шар екстрагували EtOAc (наприклад, 3×400 мл). Водний шар потім підкислювали HCl (2 М) до pH 3, і потім екстрагували EtOAc (наприклад, 3×500 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували, щоб одержати сирий матеріал, який фільтрували під вакуумом через шар силікагелю, використовуючи MeOH/DCM (градієнт 2-10% MeOH), щоб одержати кислоту Н-2 після концентрації.

Круглодонну колбу на 50 мл з магнітною мішалкою заповнювали бензойною кислотою Н-2 (1 екв., наприклад, 14,63 ммоль) в оцтовому ангідриді (1,5 М, наприклад, 10 мл) і потім перемішували при 70°C протягом 2,5 годин, поки LC/MS не показала повне перетворення в продукт. Оцтовий ангідрид випарювали при зниженому тиску, і сирий залишок очищали combiflash (градієнт EtOAc/гексани), одержуючи лактон Н-3.

Суху круглодонну колбу на 50 мл з магнітною мішалкою заповнювали аміном R^2NH_2 (5,1 екв., наприклад, 1,54 ммоль) у 2 мл DCM (0,8 М), після чого триметилалюміній (5,1 екв., наприклад, 1,54 ммоль) додавали до розчину і перемішували протягом 15 хвилин. Потім додавали розчин лактону Н-3 (1,0 екв., наприклад, 0,31 ммоль) у DCM (1,5 М, наприклад, 2 мл). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., поки аналіз LC/MS не показав повне формування бажаного продукту. Реакційну суміш гасили 10 мл солі Рошель і перемішували протягом 2 год. Суміш потім розбавляли DCM, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію й упарювали, одержуючи жовту липку рідину Н-4, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

До аміду Н-4 (1 екв., наприклад, 0,31 ммоль) у ізопропанолі (0,06 М, наприклад, 5 мл) додавали 3 мл концентрованої HCl (300 екв.). Суміш потім нагрівали в масляній бані при 65°C протягом 3 год., поки LC/MS не показала відсутність вихідного матеріалу. Колбу потім забирали від джерела тепла, і розчинники випарювали при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину жовтого кольору Н-5, яку використовували безпосередньо в наступних перетвореннях.

(i) Загальні способи синтезу алкінів:

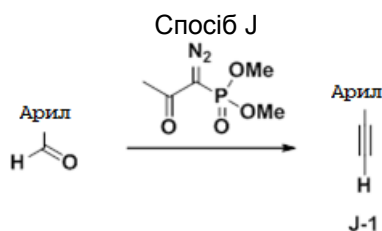


Спосіб I

У закупорену посудину завантажували $PdCl_2(MeCN)_2$ і X-Phos (відношення X-Phos до $PdCl_2(MeCN)_2$ 3:1, 5-15 мол. % каталізатора), карбонат цезію (1,5-3,0 екв.) і пропіонітрил (0,5 М). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, після чого додавали арил бромідний арил або йодидний субстрат. Ще через 5 хвилин перемішування додавали TMS-ацетилен (3,0 екв.), і колбу ізолювали і нагрівали при кімнатній температурі протягом 10 хвилин з наступним нагріванням протягом 1 год. при 95°C. Реакційній суміші давали охолонути, після чого її концентрували безпосередньо на силікагелі й очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт етил ацетат/гексани), одержуючи алкін I-1.

Алкін I-1 (1,0 екв.) потім розчиняли в тетрагідрофурані (0,13 М) і завантажували TBAF (1,1 екв., 1,0 М в тетрагідрофурані). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год., після чого вливали в насичений розчин бікарбонату й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували на силікагелі, де

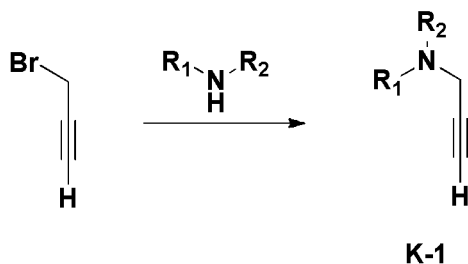
очищали безпосередньо флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт етил ацетат/гексани), одержуючи арил алкін I-2.



5 Альдегід (1,0 екв.) розчиняли в безводному метанолі (0,2-0,5 мм) і завантажували карбонат цезію (1,0 екв.), і охолоджували до 0-5°C. Диметил(1-діазо-2-оксипропіл)фосфонат (1,0 екв.) додавали по краплях, після чого реакційну суміш перемішували протягом 118 год., після чого сиру суміш концентрували на силікагелі й очищали безпосередньо флеш-хроматографією на силікагелі, одержуючи бажаний алкін J-1.

10

Спосіб K

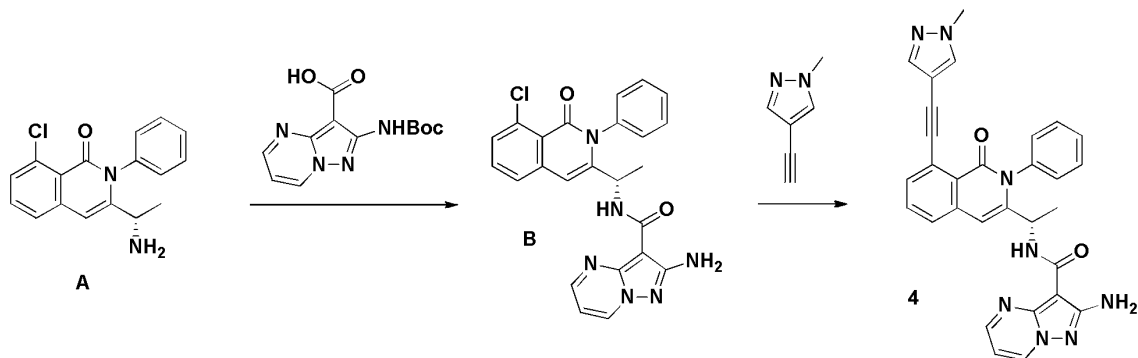


Вторинний амін (1,0 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (0,42 М) і додавали карбонат калію (1,1 екв.). Білу суспензію перемішували при 0-5°C протягом 5 хвилин, після чого пропаргіль бромід (1,01 екв.) додавали по краплях за 3 хвилини. Реакційну суміш потім перемішували протягом ще 15 хвилин при 0-5°C і потім при кімнатній температурі протягом 15 год. Гетерогенну суміш потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, розбавляли МТВЕ і промивали водою (2х), сольовим розчином (1х), висушували над сульфатом натрію і потім фільтрували через целіт. Отриманий фільтрат концентрували й очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі, одержуючи бажаний алкін K-1.

15

20

Приклад 1



Сполуку 4 одержували в 3 стадії зі сполуки А відповідно до наступних процедур: Сполуку А одержували відповідно до Способу А. Її піддавали сполученню з 2-(трет-бутоксикарбоніл)амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоною кислотою відповідно до наступної процедури: Сполуку А (27,4 ммоль, 1,0 екв.), гідрат НОБт (1,2 екв.), 2-(трет-бутоксикарбоніл)амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (1,05 екв.) і EDC (1,25 екв.) додавали до круглодонної колби на 200 мл з магнітною мішалкою. Додавали N,N-диметилформамід (50 мл), і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 хвилин. Додавали основу Хуніга (4,0 екв.), після чого суспензія стала гомогенною, і перемішували протягом 22 год., одержуючи твердий осад у реакційній колбі. Тверду суміш додавали до води (600 мл) і перемішували протягом 3 год. Отриману тверду речовину кремового кольору фільтрували і промивали водою (2×100 мл), і висушували. Тверду речовину потім розчиняли в метилен хлориді (40 мл), після чого додавали трифтороцтову кислоту (10 екв., 20 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі,

25

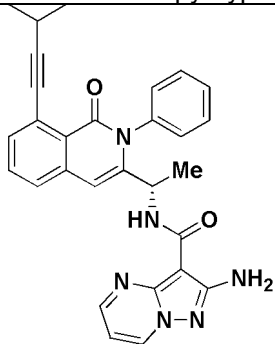

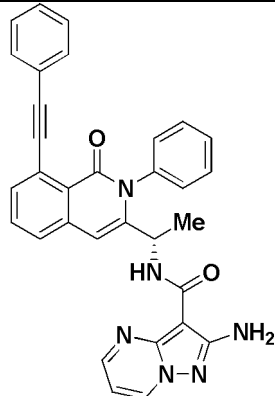
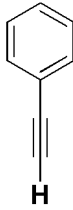
30

35

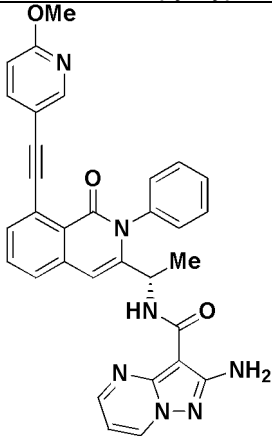
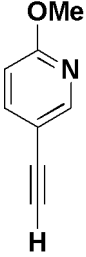
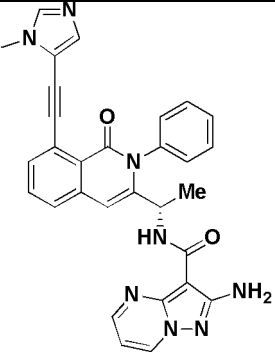
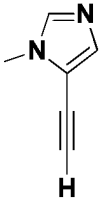
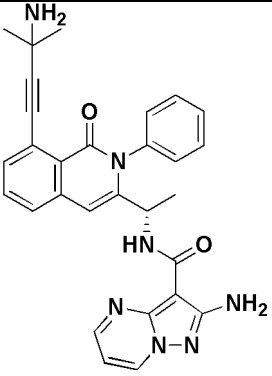
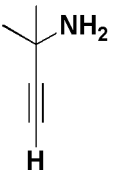
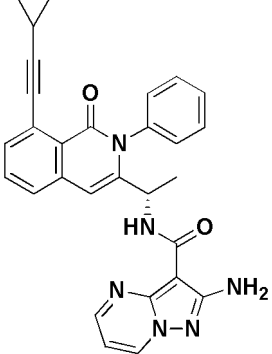

після чого LC/MS показала зникнення вихідного матеріалу. Розчин потім концентрували і спільно упарювали із сумішшю метилен хлорид/етанол (1:1 об./об.) і потім висушували під високим вакуумом протягом ночі. Отриману тверду речовину розтирали з 60 мл етанолу протягом 1 год. і потім збирали вакуумною фільтрацією. Бежеву тверду речовину потім нейтралізували розчином карбонату натрію (100 мл) і потім переносили на ділильну лійку з метилен хлоридом (350 мл). Водний шар екстрагували 100 мл метилен хлориду. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи тверду речовину блідо-жовтого кольору, яку очищали, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (Combiflash, колонка 24 г, градієнт 0-5% метанол/метилен хлорид), одержуючи амід В. ESI-MS m/z: 459,4 [M+H]⁺.

Амід В вміщували в ізольовану пробірку (0,67 ммоль, 1,0 екв.) і додавали дихлорбіс(ацетонітрил)паладій (15 мол. %), X-Phos (45 мол. %), і карбонат цезію (3,0 екв.), Пропіонітрил (5 мл), і суміш очищали Ag протягом 1 хвилини, додавали 4-етиніл-1-метил-1H-піразол (1,24 екв.), і отриману жовтогарячу суміш ізолювали і перемішували в масляній бані при 85°C протягом 1,5 год. Отриманій коричнювато-чорній суміші давали охолонути, після чого аналіз LC/MS показав відсутність вихідного матеріалу. Потім суміш фільтрували через тонкий шар вати, використовуючи метилен хлорид і ацетонітрил. Об'єднані фільтрати концентрували на силікагелі й очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (Combiflash, колонка 4 г, градієнт 0-5% метилен хлорид/метанол). Отриманий матеріал далі очищали ВЕРХ зі зворотною фазою (15-90% ацетонітрилу з 0,1% мурашина кислота/вода), одержуючи бажану сполуку 4. ESI-MS m/z: 529,5 [M+H]⁺.

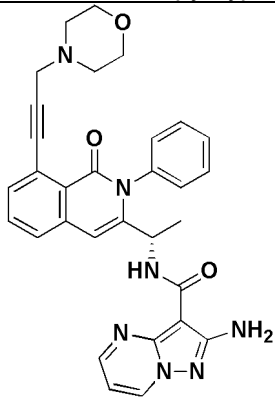
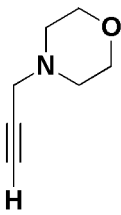
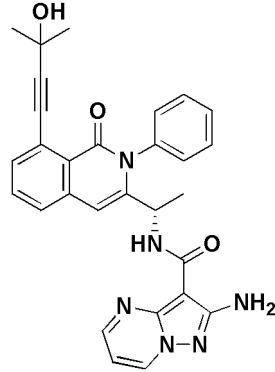
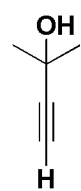
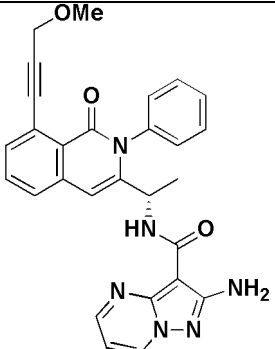
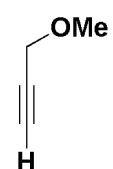
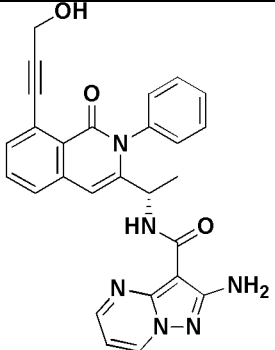
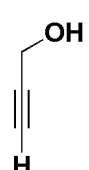
Наступні сполуки були отримані аналогічним способом. Алкіни або були комерційно доступними, або були отримані з використанням Спосіб І, J або К, як описано тут.

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 2			491,1 [M+H] ⁺
Сполука 5			525,5 [M+H] ⁺

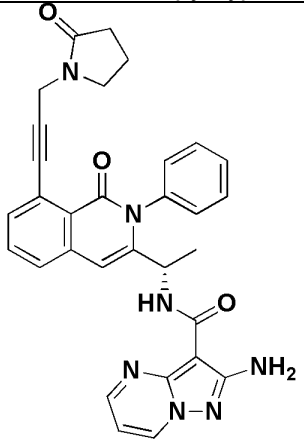
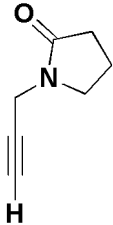
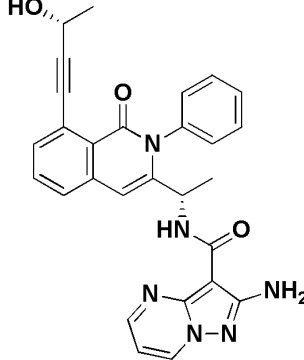
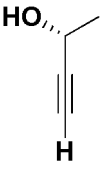
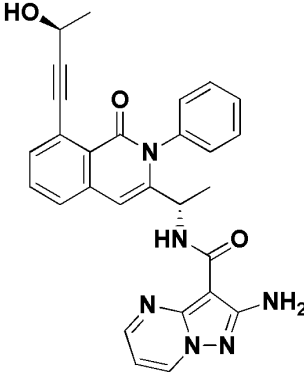
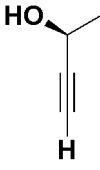
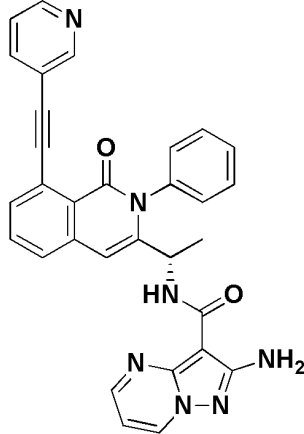
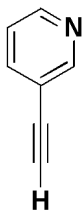
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 6			556,3 [M+H] ⁺
Сполука 7			529,5 [M+H] ⁺
Сполука 8			506,1 [M+H] ⁺
Сполука 9			489,4 [M+H] ⁺

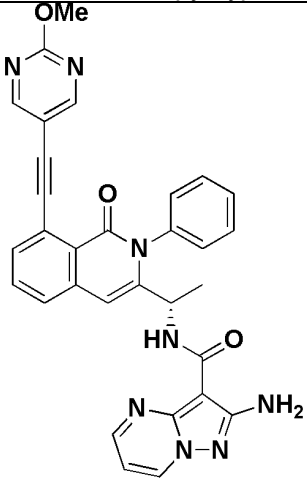
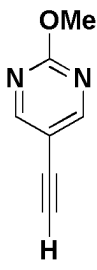
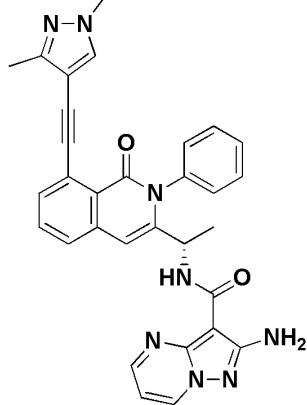
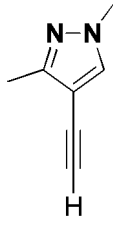
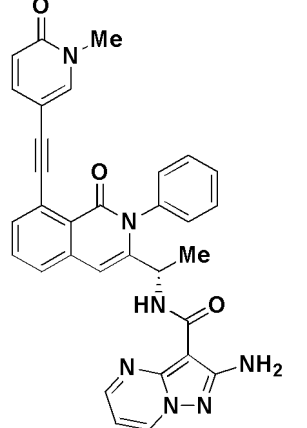
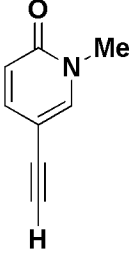
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 10		 Синтезований відповідно до Способу К	548,6 [M+H] ⁺
Сполука 11			507,1 [M+H] ⁺
Сполука 12			493,1 [M+H] ⁺
Сполука 13			479,1 [M+H] ⁺

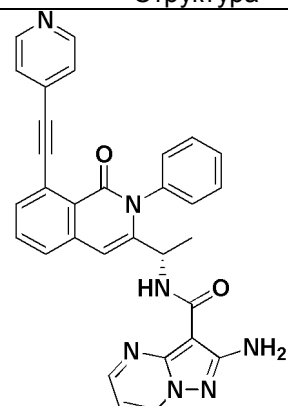
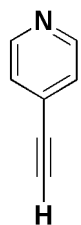
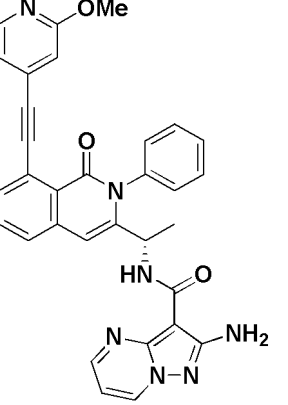
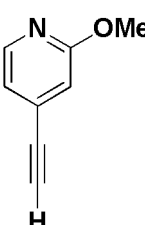
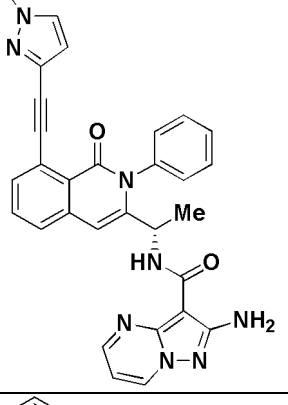
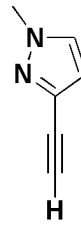
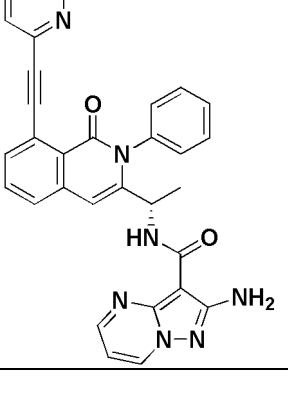
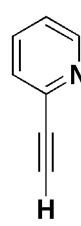
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 14			546,5 [M+H] ⁺
Сполука 15			493,4 [M+H] ⁺
Сполука 16			493,4 [M+H] ⁺
Сполука 17			526,5 [M+H] ⁺

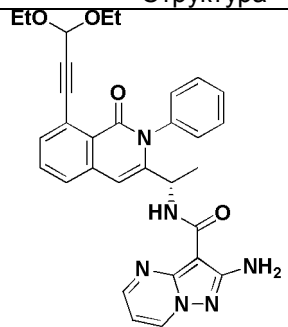
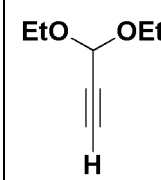
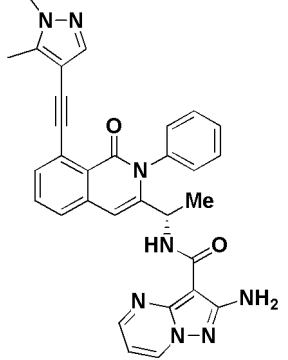
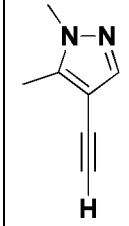
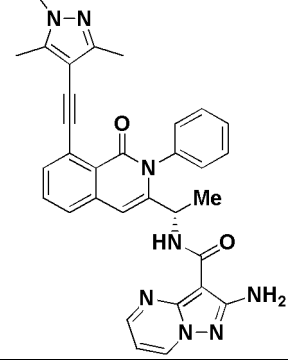
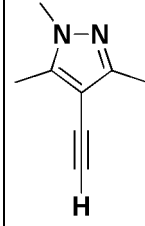
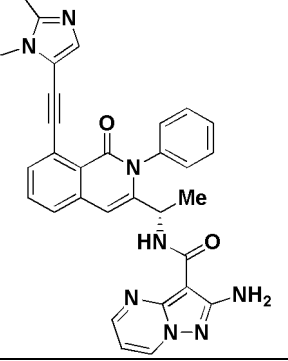
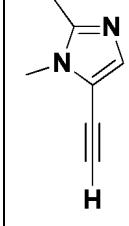
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 18		 Синтезований відповідно до Способу I	557,1 [M+H] ⁺
Сполука 19		 Синтезований відповідно до Способу I	543,2
Сполука 20		 Синтезований відповідно до Способу I	556,2 [M+H] ⁺

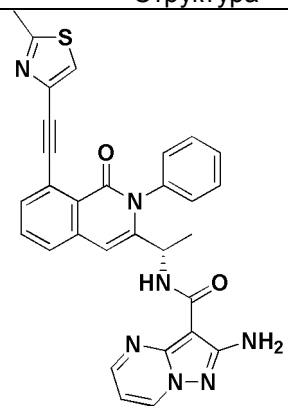
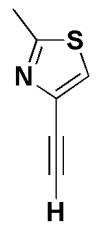
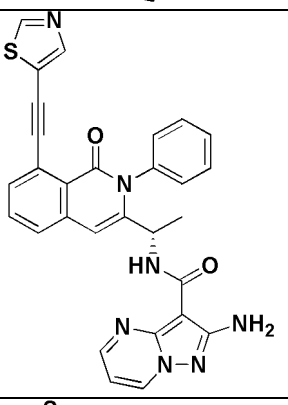
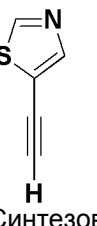
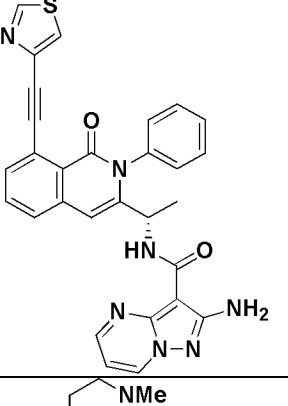
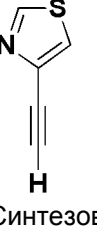
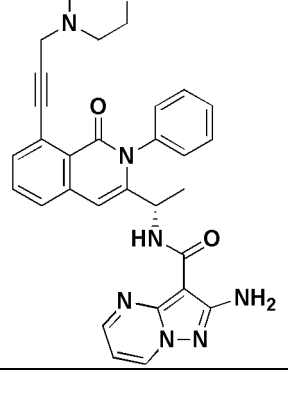
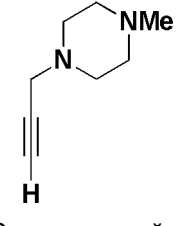
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 26			526,3 [M+H] ⁺
Сполука 28		 Синтезований відповідно до Способу J	556,3 [M+H] ⁺
Сполука 30		 Синтезований відповідно до Способу J	529,4 [M+H] ⁺
Сполука 32			526,4 [M+H] ⁺

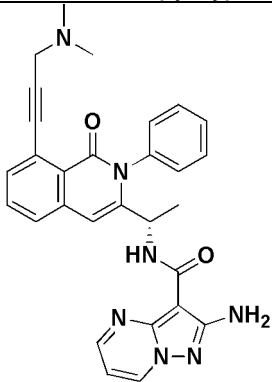
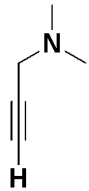
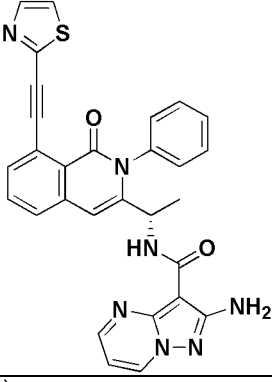
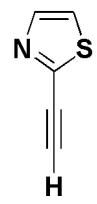
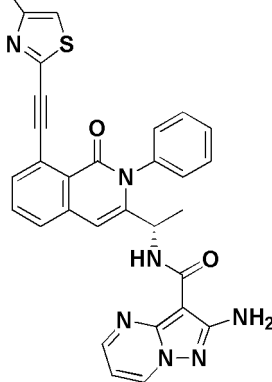
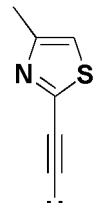
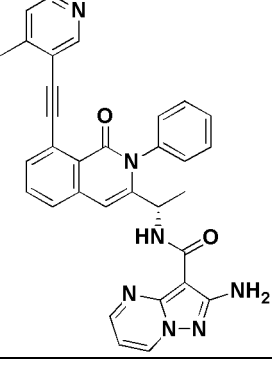
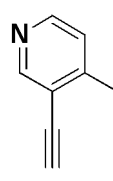
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 34			505,3 [M+H(-OEt)] ⁺
Сполука 35		 Синтезований відповідно до Способу J	543,4 [M+H] ⁺
Сполука 37		 Синтезований відповідно до Способу J	557,4 [M+H] ⁺
Сполука 38		 Синтезований відповідно до Способу J	543,4 [M+H] ⁺

Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 40		 Синтезований відповідно до Способу J	546,6 [M+H] ⁺
Сполука 41		 Синтезований відповідно до Способу J	532,6 [M+H] ⁺
Сполука 54		 Синтезований відповідно до Способу J	532,6 [M+H] ⁺
Сполука 56		 Синтезований відповідно до Способу K	561,7 [M+H] ⁺

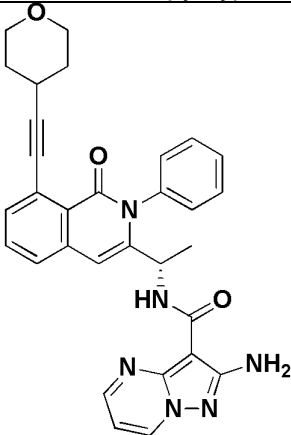
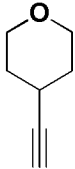
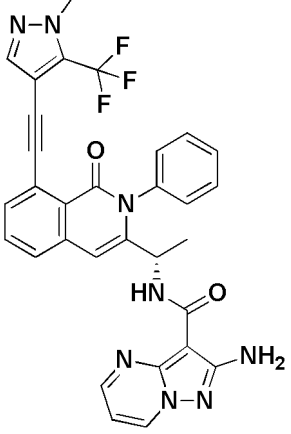

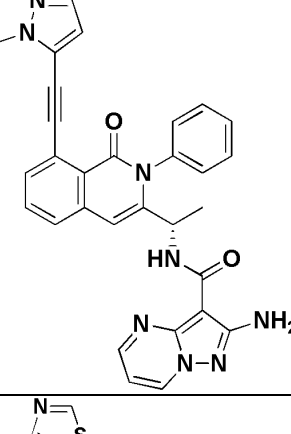
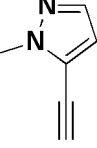
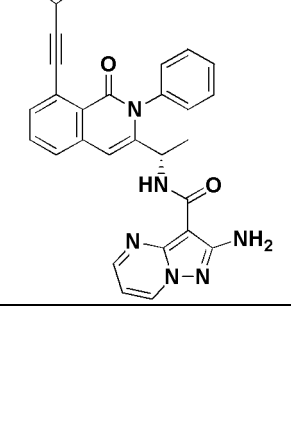
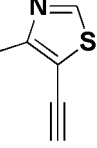
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 57			506,6 [M+H] ⁺
Сполука 59		 Синтезований відповідно до Способу J	532,5 [M+H] ⁺
Сполука 60		 Синтезований відповідно до Способу J	545,6 [M+H] ⁺
Сполука 61		 Синтезований відповідно до Способу J	540,3 [M+H] ⁺

Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 64			517,6 [M+H] ⁺
Сполука 65			531,6 [M+H] ⁺
Сполука 66		 Синтезований відповідно до Способу J	516,5 [M+H] ⁺
Сполука 67		 Синтезований відповідно до Способу J	540,3 [M+H] ⁺

Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Compound 27			533,5 [M+H] ⁺
Сполука 69		 Синтезований відповідно до Способу J	597,2 [M+H] ⁺
Сполука 73		 Синтезований відповідно до Способу J	529,2 2 [M+H] ⁺
Сполука 75		 Синтезований відповідно до Способу J	546,2 [M+H] ⁺

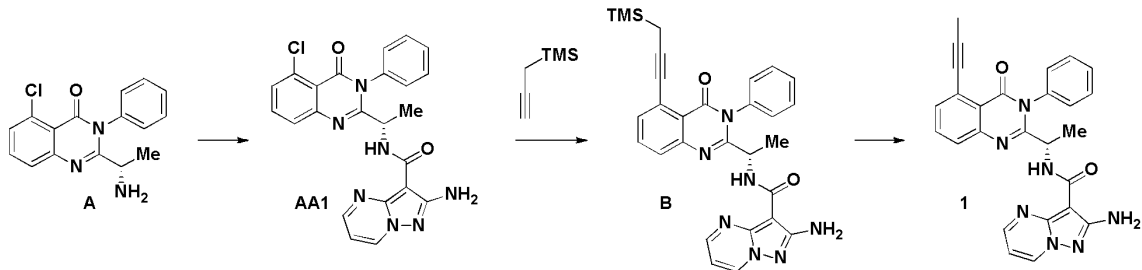
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 76		 Синтезований відповідно до Способу J	546,2 [M+H] ⁺
Сполука 77		 Синтезований відповідно до Способу J	540,3 [M+H] ⁺
Сполука 78		 Синтезований відповідно до Способу J	546,2 [M+H] ⁺
Сполука 79		 Синтезований відповідно до Способу J	560,1 [M+H] ⁺

Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	Алкін	ESI-MS m/z
Сполука 81		 Синтезований відповідно до Способу J	529.0 [M+H] ⁺
Сполука 84			519,4 [M+H] ⁺
Сполука 85		 Синтезований відповідно до Способу J	546,5 [M+H] ⁺
Сполука 86		 Синтезований відповідно до Способу J	547.0 [M+H] ⁺

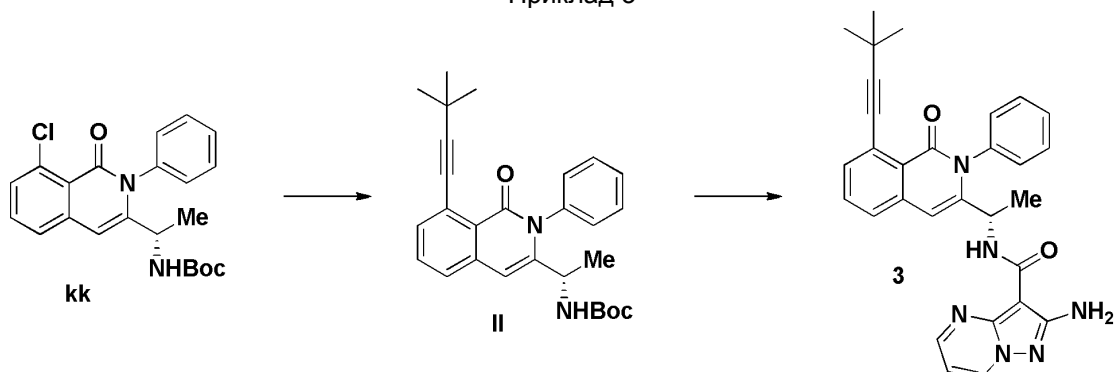
Приклад 2



Сполуку А одержували відповідно до Способу F. Її перетворювали в сполуку AA1, використовуючи процедуру, аналогічну використуваній для сполуки В у Прикладі 1. Сполуку 1 потім одержували зі сполуки AA1 у дві стадії відповідно до наступних процедур: Сполуку AA1 (0,55 ммоль, 1,0 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (10 мол. %), X-Phos (30 мол. %) і карбонат цезію (2,6 екв.) суспендували в пропіонітрилі (4 мл). Суміш барботували Ar протягом 25 хвилин, після чого додавали триметил(пропаргіл)силан (1,3 екв.), і реакційну суміш ізолювали і нагрівали до 90°C. Суміші давали нагрітися протягом 4,5 год., після чого вона була охолоджена і розділена між етилацетатом і водою. Шари розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (2х). Органічні шари об'єднували, висушували над сульфатом натрію і концентрували на силікагелі (2 г). Сирий матеріал потім очищали, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (ISCO Combiflash Si-12g, градієнт 10-55% ацетон/метилєн хлорид), одержуючи суміш сполуки В і сполуки 1 з видаленою захисною групою.

Суміш (0,23 ммоль, 1,0 екв.) повторно розчиняли в безводному тетрагідрофурані (6 мл). Додавали TBAF у THF (1,0 M, 1,2 екв.), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин до повного перетворення в сполуку 1 за даними аналізу TLC. Реакційну суміш потім концентрували на силікагелі (1 г) і очищали флеш-хроматографією на силікагелі (Interchim Si-25g HP silicycle, градієнт 14-45% ацетон/метилєн хлорид), одержуючи сполуку 1. ESI-MS m/z : 464,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 3



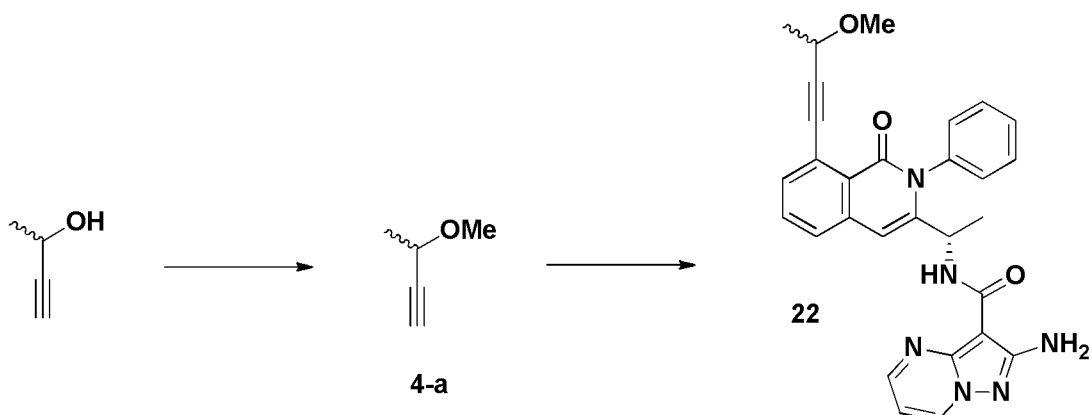
Сполуку kk одержували зі сполуки (приклад 2) у стандартних умовах захисту Boc. Її потім перетворювали в сполуку II з використанням аналогічної процедури приєднання сполуки В у Прикладі 2 за винятком того, що 3,3-диметилбут-1-ин використовували замість триєтилсилілацетилєну, щоб одержати сполуку II.

Сполуку kk одержували зі сполуки 1 способом, аналогічним використуваному для сполуки gg у Прикладі ZZ. Її потім перетворювали в сполуку II з використанням процедури, аналогічної використуваній для сполуки hh у Прикладі ZZ за винятком того, що 3,3-диметилбут-1-ин використовували замість триєтилсилілацетилєну, щоб одержати сполуку II.

Сполуку II (0,094 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в безводному метилєн хлориді (2 мл). Додавали трифтороцтову кислоту (400 мкл, 55 екв.), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., після чого аналіз LC/MS показав відсутність вихідної сполуки. Реакційну суміш акуратно гасили розчином бікарбонату натрію, і водний шар екстрагували метилєн хлоридом (2х). Об'єднані органічні шари висушували сульфатом натрію і концентрували. Сирий матеріал очищали, використовуючи хроматографію зі зворотною фазою (Interchim, градієнт ацетонітрилу і води з 0,1% мурашиної кислоти), щоб одержати вільний амін, який потім піддавали сполученню з 2-(трет-бутоксикарбоніл)амінопіразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоною кислотою, використовуючи Спосіб D з наступним видаленням захисної групи Boc,

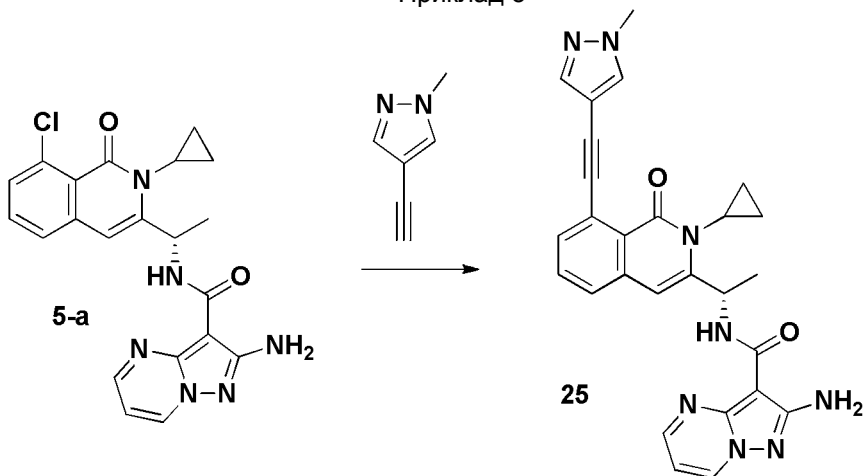
знову використовуючи аналогічні умови Приклада 11, одержуючи бажану сполуку 3. ESI-MS m/z : 505,1 $[M+H]^+$.

Приклад 4



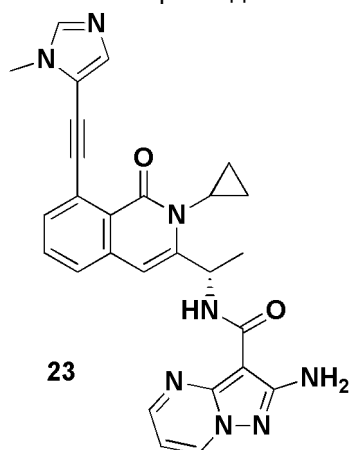
Розчин 3-бутин-2-олу (10 мл, 128 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали за 30 хвилин до перемішуваної суспензії гідриду натрію (60%-а дисперсія в маслі, (7,65 г, 2,5 екв.) у N,N-диметилформаміді (100 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Через 30 хвилин диметил сульфат (1,5 екв.) додавали за 30 хвилин при 0°C. Суміш потім перемішували протягом 30 хвилин при 0°C, після чого повільно додавали оцтову кислоту (1,05 екв.), і реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, перемішуючи протягом ще 2 год. Продукт виділяли фракційною перегонкою безпосередньо з реакційної суміші (58-63°C), одержуючи ефір 4-а, який використовували безпосередньо на наступній стадії. Сполуку 4-а потім піддавали сполученню зі сполукою А, використовуючи умови Sonogashira, аналогічні використуванню в Прикладі 1, щоб одержати сполуку 22. ESI-MS m/z : 507,5 $[M+H]^+$.

Приклад 5



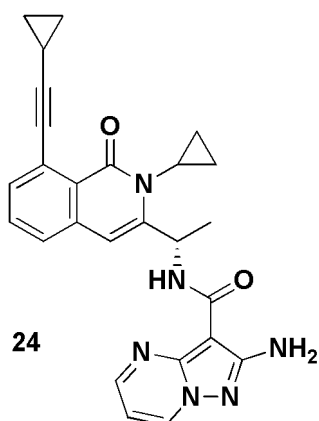
Сполуку 25 одержували способом, який аналогічний використуваному для сполуки В у Прикладі 1. Потім її піддавали сполученню з 4-етиніл-1-метил-1H-піразолом з використанням умов Sonogashira, описаних у Прикладі 1, одержуючи сполуку 25. ESI-MS m/z : 493,4 $[M+H]^+$.

Приклад 6



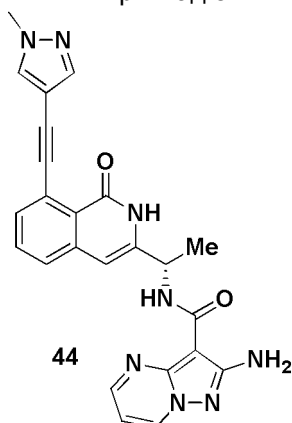
Сполуку 23 одержували способом, аналогічним використовуваному для сполуки 25 у Прикладі 5, за винятком того, що 5-етиніл-1-метил-1H-імідазол використовували замість 4-етиніл-1-метил-1H-піразолу. ESI-MS m/z : 493,4 $[M+H]^+$.

Приклад 7



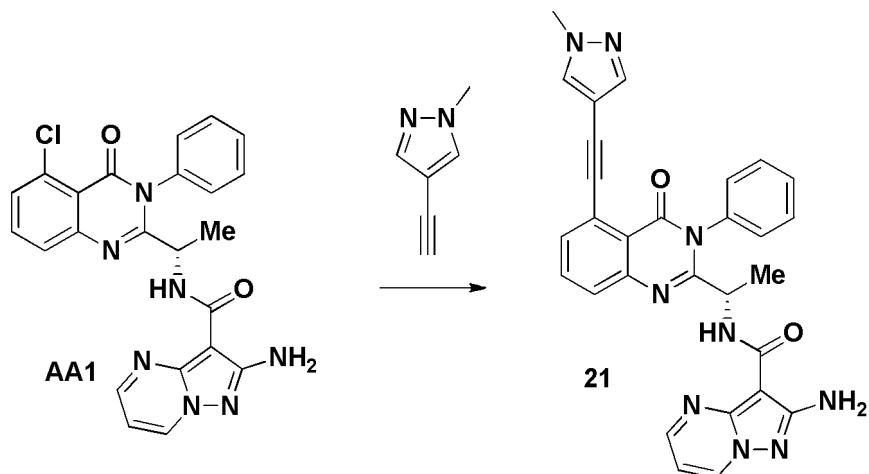
Сполуку 24 одержували способом, аналогічним використовуваному для сполуки 25 у Прикладі 5, за винятком того, що етинілциклопропан використовували замість 4-етиніл-1-метил-1H-піразолу. ESI-MS m/z : 453,4 $[M+H]^+$.

Приклад 8



Сполуку 44 виділяли як побічний продукт Приклада 5. ESI-MS m/z : 453,4 $[M+H]^+$.

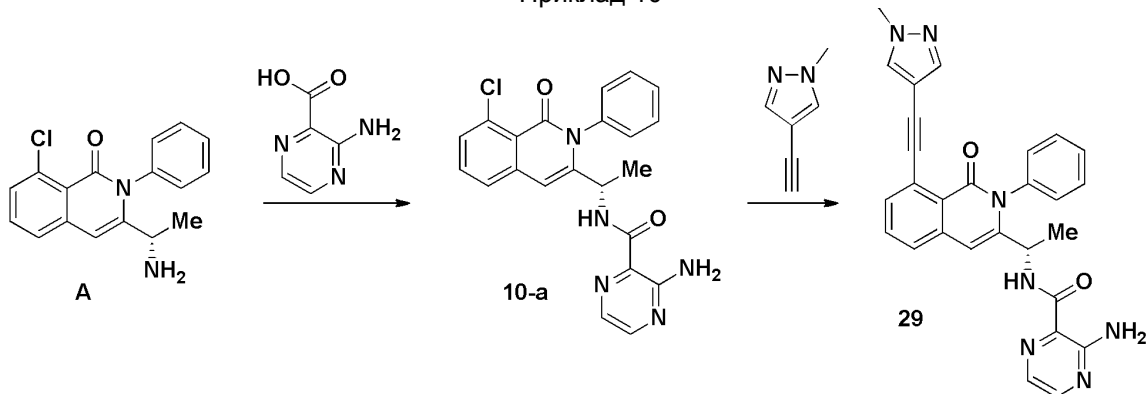
Приклад 9



Сполуку 21 одержували зі сполуки AA1, використовуючи умови сполучення, аналогічні використовуваним для одержання сполуки 4 у Прикладі 1. ESI-MS m/z : 530,2 $[M+H]^+$.

5

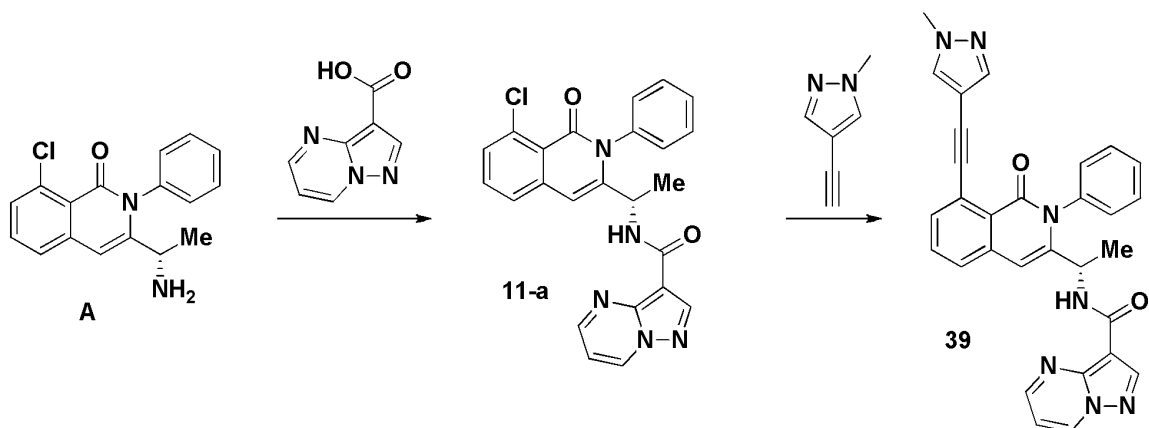
Приклад 10



3-Амінопіразин-2-карбонову кислоту піддавали сполученню зі сполукою А, використовуючи Спосіб D, щоб одержати сполуку 10-а. Її потім перетворювали в сполуку 29, використовуючи умови сполучення, аналогічні використовуваним для одержання сполуки 4 у Прикладі 1. ESI-MS m/z : 490,3 $[M+H]^+$.

10

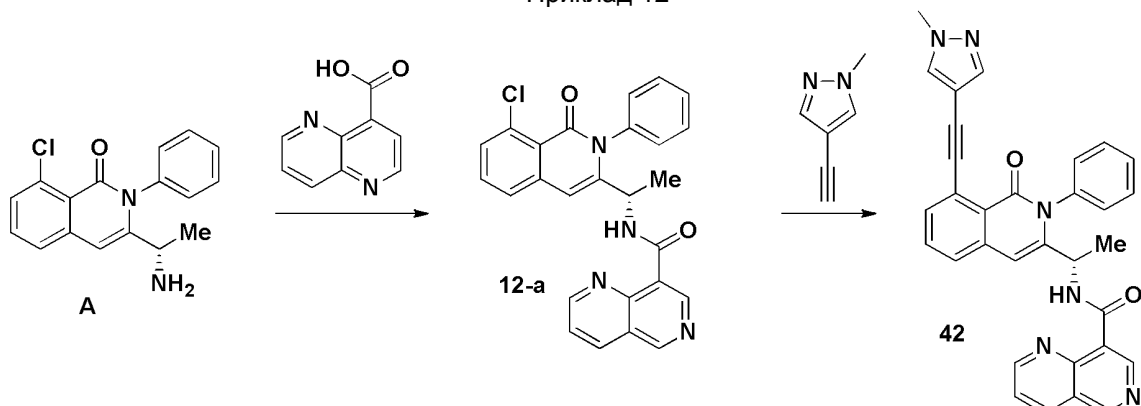
Приклад 11



Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту піддавали сполученню зі сполукою А, використовуючи Спосіб D, щоб одержати сполуку 11-а. Потім її перетворювали в сполуку 39, використовуючи умови сполучення, аналогічні використовуваним для одержання сполуки 4 у Прикладі 1. ESI-MS m/z : 514,4 $[M+H]^+$.

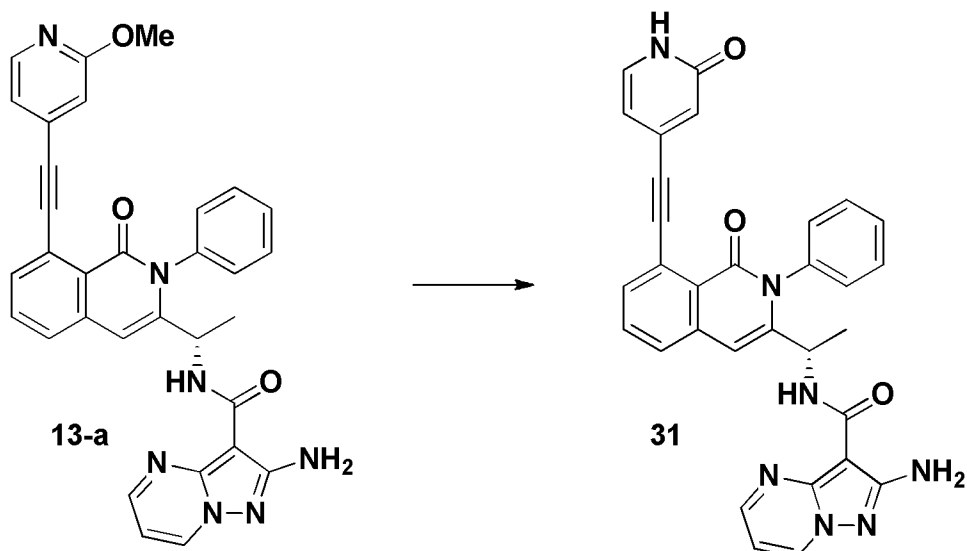
15

Приклад 12



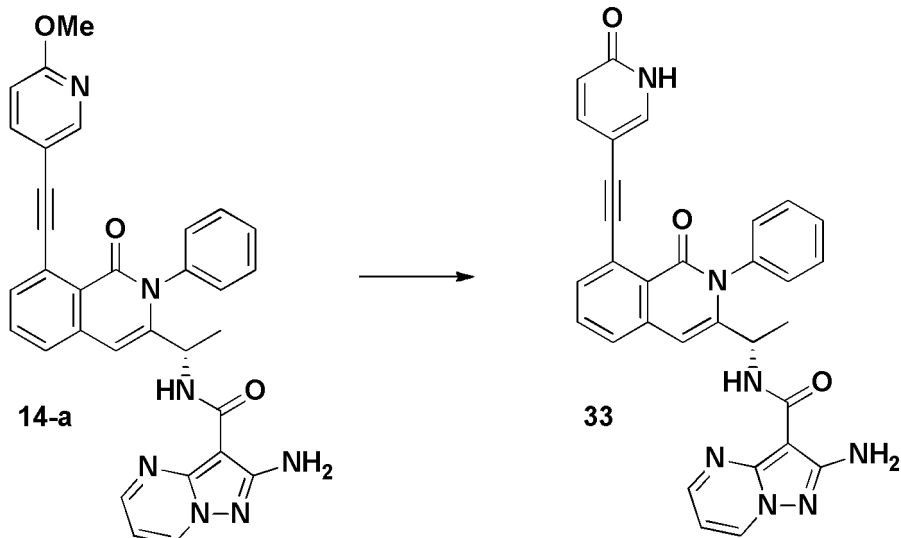
1,5-Нафтиридин-4-карбонову кислоту піддавали сполученню зі сполукою А з використанням Спосоу D, щоб одержати сполуку 12а. Її потім перетворювали в сполуку 42, використовуючи умови сполучення, аналогічні використуванню для одержання сполуки 4 у Прикладі 1. ESI-MS m/z : 525,3 $[M+H]^+$.

Приклад 13



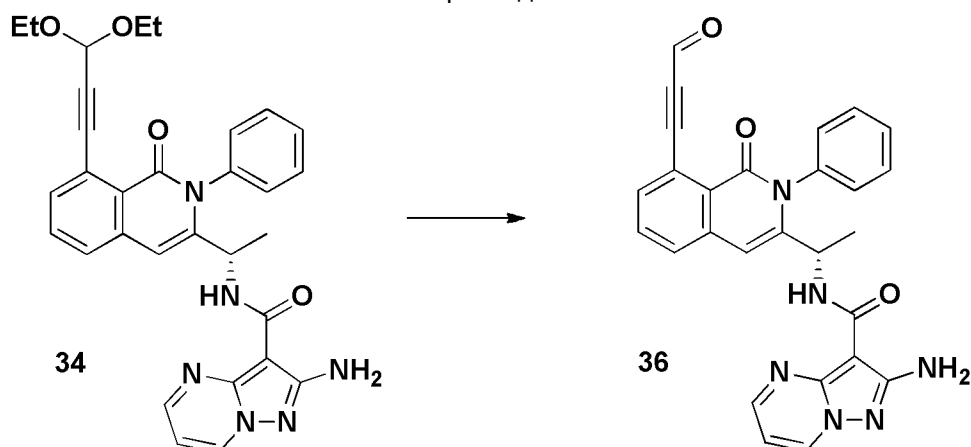
Сполуку 13-а (0,058 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в безводному ацетонітрилі (2 мл). Додавали йодид натрію (1,5 екв.), потім TMS-Cl (1,5 екв.), після чого розчин перетворився в жовту суспензію. Суміш потім нагрівали до 65°C протягом 5 год., після чого аналіз LC/MS показав відсутність вихідного матеріалу. Реакційній суміші давали охолонути і вливали у воду (4 мл), і перемішували протягом 15 хвилин, після чого розділяли між метилен хлоридом і водою. Органічний шар потім висушували і концентрували. Сирий матеріал очищали, використовуючи ВЕРХ зі зворотною фазою (Interchim, градієнт 10-90% ацетонітрил/вода з 0,1% мурашиної кислоти), одержуючи бажану сполуку 31. ESI-MS m/z : 542,4 $[M+H]^+$.

Приклад 14



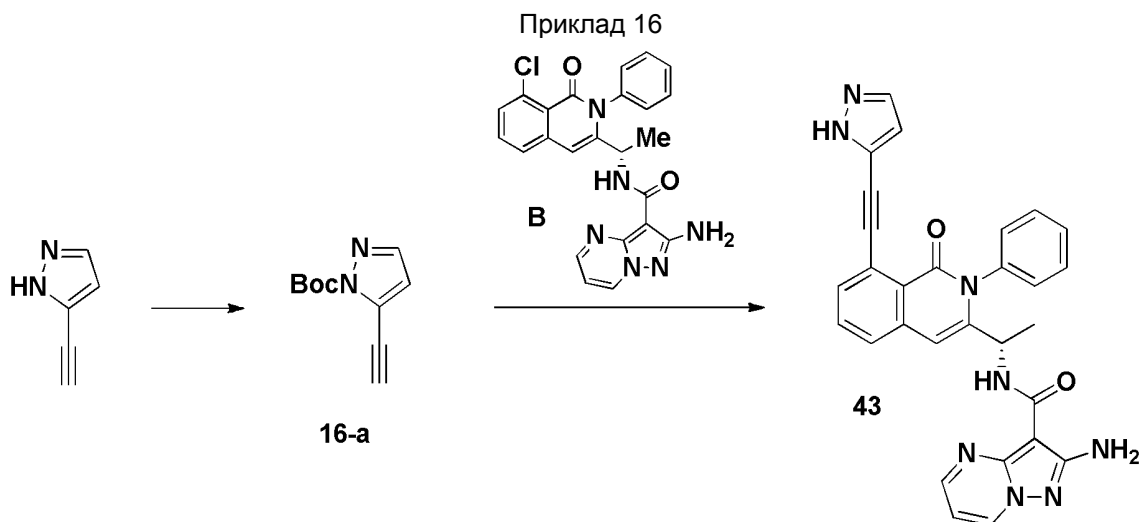
Сполуку 33 одержували зі сполуки 14-а з використанням умов, аналогічних використовуваним в Прикладі 13. ESI-MS m/z : 542,4 $[M+H]^+$.

Приклад 15



Сполуку 34 (0,47 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в ацетоні (5 мл) і воді (4 мл). Додавали п-толуолсульфонову кислоту (25 мол. %), і мутну суміш нагрівали до 50°C. Суміші потім давали охолонути, після чого більшу частину розчинника видаляли під вакуумом. Залишок потім розділяли між метилен хлоридом і насиченим бікарбонатом натрію. Органічний шар відділяли й адсорбували на SiO_2 (3 г), після чого очищали флеш-хроматографією на силікагелі (ISCO, колонка 24 г Si, градієнт 25-100% етил ацетат/гексани), одержуючи бажаний альдегід 36. ESI-MS m/z : 477,2 $[M+H]^+$.

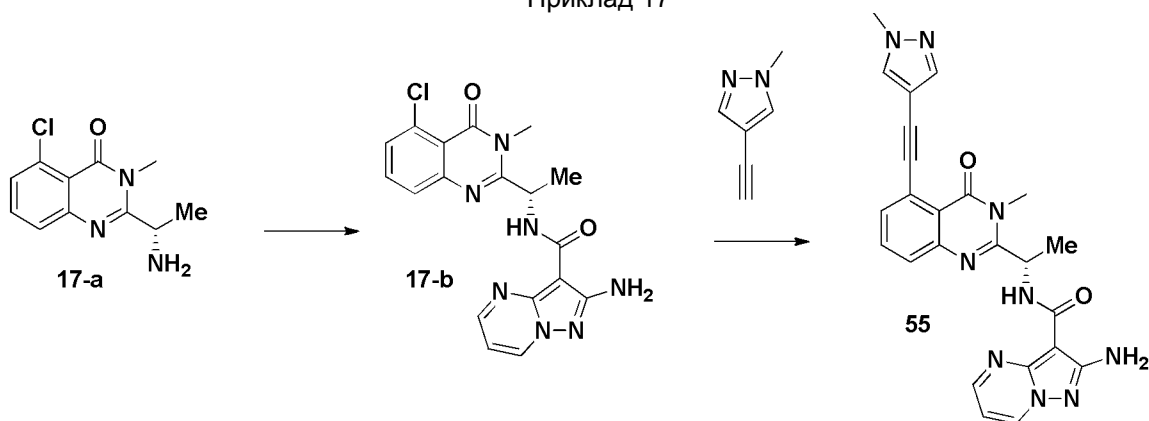
Приклад 16



5-Етиніл-1Н-піразол (1,1 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в метилен хлориді (10 мл). Потім додавали триетиламін (3,0 екв.) і Вос ангідрид (1,0 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Додавали воду (100 мл), і суміш переносили на ділильну лійку. Шари розділяли, і водний шар промивали водою (2×20 мл). Органічні шари висушували над MgSO_4 і концентрували, одержуючи алкін 16-а, який використовували безпосередньо на наступній стадії.

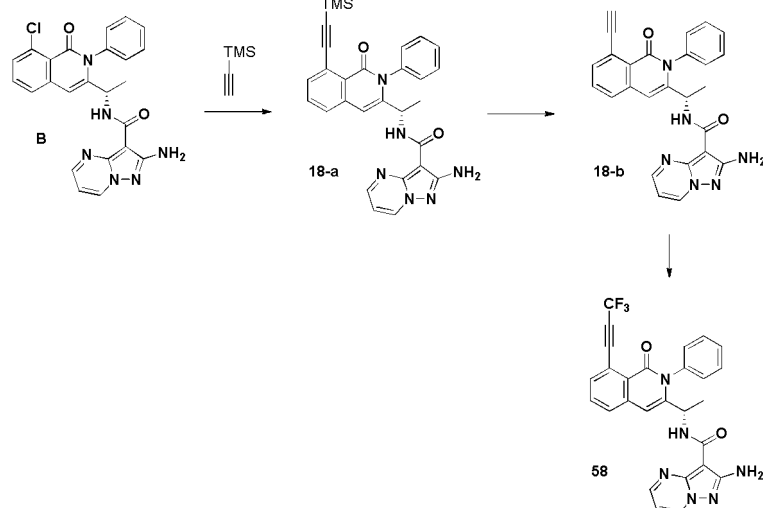
У герметичну колбу (15 мл) під потоком N_2 завантажували сполуку В (0,22 ммоль, 1,0 екв.), X-Phos (45 мол. %), дихлорбіс(ацетонітрил)Pd (15 мол. %) і карбонат цезію (1,1 екв.). Додавали пропіонітрил (3 мл), і розчин барботували Ar протягом 1 хвилини. Потім додавали алкін 16-а (2,5 екв.), потім Вос ангідрид (1,0 екв.), і реакційну суміш ізолювали і нагрівали до 100°C протягом 1 год. Реакційну суміш потім фільтрували і концентрували. Залишок повторно розчиняли в метилен хлориді (3 мл), після чого додавали трифтороцтову кислоту (800 мкл), і суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш потім концентрували на силікагелі й очищали флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт 0-30% метанол/метилен хлорид), одержуючи сполуку 43. ESI-MS m/z : 515,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 17



Сполука 17-а була отримана відповідно до Способу F. Її потім перетворювали в сполуку 55 способом, аналогічним використовуваному для сполуки 21 у Прикладі 9. ESI-MS m/z : 468,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 18

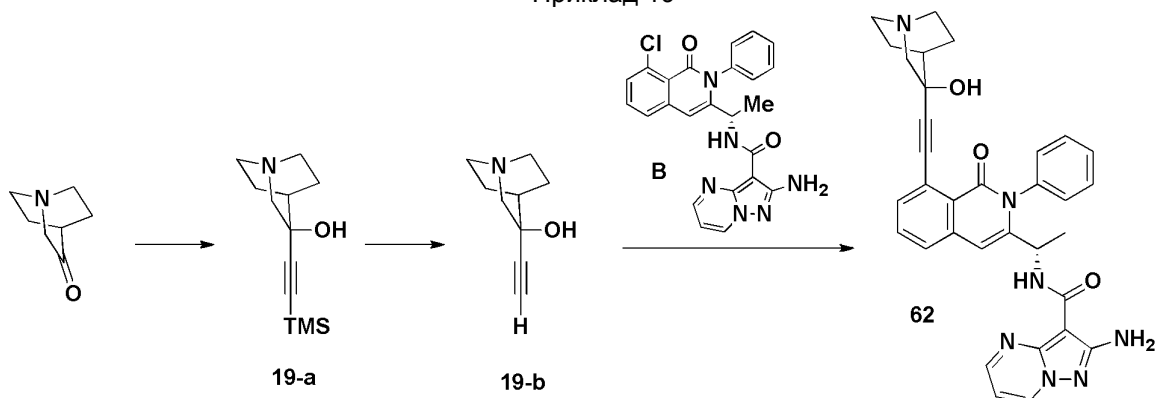


У герметичну пробірку (30 мл) завантажували сполуку В (0,69 ммоль, 1,0 екв.), дихлорбіс(ацетонітрил)паладій (10 мол. %), X-Phos (30 мол. %) і карбонат цезію (1,5 екв.). Додавали ацетонітрил (10 мл) з наступним додаванням етинілтриметилсилану (0,4 мл), і суміш очищали Ag протягом 1 хвилини. Реакційну суміш потім закупорювали і нагрівали в масляній бані до 85°C. Через 45 хвилин додавали додаткову аліквоту етинілтриметилсилану (1,0 мл) і нагрівали до 75°C протягом 14 год., після чого аналіз LC/MS показав відсутність вихідного матеріалу. Суміш фільтрували і концентрували на силікагелі, і очищали флеш-хроматографією на силікагелі (Combiflash, 12 г колонка, градієнт 0-5% метанол/метилен хлорид), одержуючи сполуку 18-a.

Сполуку 18-a (0,57 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в тетрагідрофурані (4 мл). Додавали розчин TBAF у тетрагідрофурані (0,8 мл, 1,0 М), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого продукт із видаленою захисною групою спостерігали як бажаний пік аналізом LC/MS. Розчин концентрували на силікагелі й очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (Combiflash, 12 г колонка, градієнт 0-5% метанол/метилен хлорид), одержуючи сполуку 18-b.

У термостат RBF з магнітною мішалкою завантажували CuI (0,34 ммоль, 1,0 екв.), 1,10-фенантролін (1,0 екв.) і KF (1,0 екв.). Додавали сухий N,N-диметилформамід (2 мл), і суміш перемішували протягом 15 хвилин в атмосфері повітря. Потім додавали триметил(трифторметил)силан (5,0 екв.), і суміш нагрівали до 100°C під повітряною атмосферою. Розчин сполуки 18-b (1,0 екв. у 2 мл N,N-диметилформамід) додавали протягом 4 год. з використанням шприцевого насоса. Після завершення додавання сполуки 18-b реакційну суміш перемішували протягом ще 1,5 год. при 100°C. У цей момент часу реакційній суміші давали охолонути, після чого додавали воду (100 мл), і суміш була екстрагували метилен хлоридом (3х). Об'єднані органічні фракції промивали водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували на силікагелі, після чого матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі (Combiflash, 4 г колонка, градієнт 0-10% метанол/метилен хлорид). Сирий матеріал далі очищали ВЕРХ зі зворотною фазою (Interchim, градієнт 0-10% ацетонітрил:вода з 0,1% мурашиної кислоти, одержуючи бажаний алкін 58. ESI-MS m/z: 517,5 [M+H]⁺.

Приклад 19



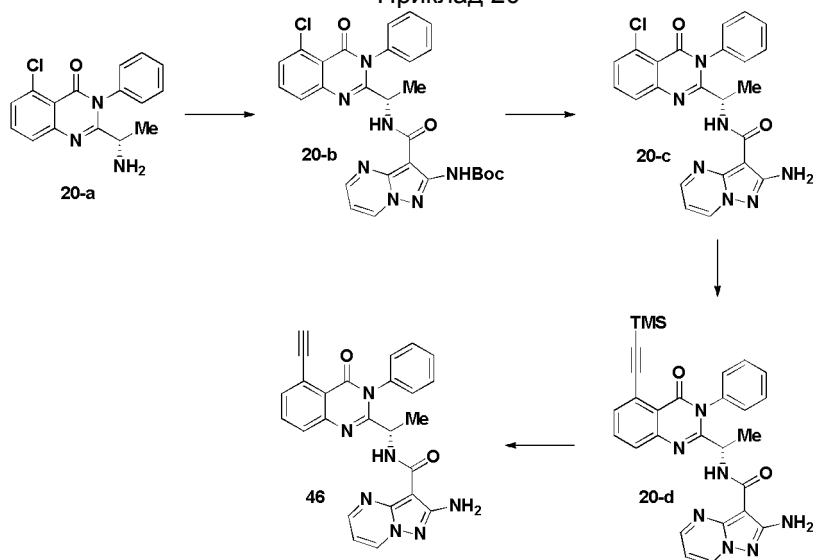
3-Хінуклідон гідрохлорид (9,6 ммоль, 1,0 екв.) суспендували в метилен хлориді (30 мл) і додавали розчин карбонату калію (1,0 М, 16 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого збирали органічні фракції, і водний шар промивали метилен хлоридом (3×20 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи відповідну вільну основу.

Розчин етинілтриметилсилану (10,6 ммоль, 1,1 екв.) у тетрагідрофурані (10 мл) охолоджували до -10°C. н-бутил літій (2,5 М в THF, 1,15 екв.) додавали за 7 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 30 хвилин, після чого охолоджували до -78°C. 3-хінуклідон (1,0 екв. у 20 мл THF) додавали до колби протягом 20 хвилин, перемішували протягом 15 додаткових хвилин, після чого видаляли охолоджувальну ванну, і реакційну суміш перемішували при 23°C протягом 15 год. Суміш потім гасили насиченим хлоридом амонію (50 мл) і екстрагували етилацетатом (5×25 мл). Об'єднані органічні шари потім промивали водою (1×20 мл) і сольовим розчином (1×20 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, щоб одержати 19-а, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

Сполуку 19-а (7,7 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в метанолі (17 мл) і обробляли карбонатом калію (1,05 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., після чого фільтрували через целіт, промивали 10%-м метанолом у метилен хлориді. Фільтрати концентрували при зниженому тиску на половину об'єму і фільтрували знову, після чого їх концентрували повністю при зниженому тиску. Матеріал потім повторно розчиняли в хлороформі (30 мл) і промивали 50% насиченим сольовим розчином (10 мл). Водний шар екстрагували хлороформом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари потім промивали сольовим розчином (5 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи сполуку 19-б.

Термостат висушували, у герметичну пробірку завантажували дихлорбіс(ацетонітрил)паладій (15 мол. %), X-Phos (45 мол. %) і карбонат цезію (1,2 екв.), потім пропіонітрил (5 мл). Додавали сполуку В (0,22 ммоль, 1,0 екв.), і реакційну суміш дегазували Ar протягом 15 хвилин. Алкін 19-б (3,0 екв.) додавали у формі твердої речовини, і суміш очищали протягом ще 1 хвилини Ar. Колбу потім ізолювали і нагрівали до 100°C протягом 2,5 год., після чого аналіз LC/MS показав відсутність вихідного матеріалу. Суміш фільтрували через целіт, і фільтрат концентрували при зниженому тиску й адсорбували на суміш Si-тріаміну і силікагелю у відношенні 1:4 (1,5 г), після чого очищали, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (Interchim, 12 г Si колонка, градієнт 0-20% 1М аміаку в метанолі/метилен хлориді), одержуючи бажану сполуку 62. ESI-MS m/z: 574,6 [M+H]⁺.

Приклад 20



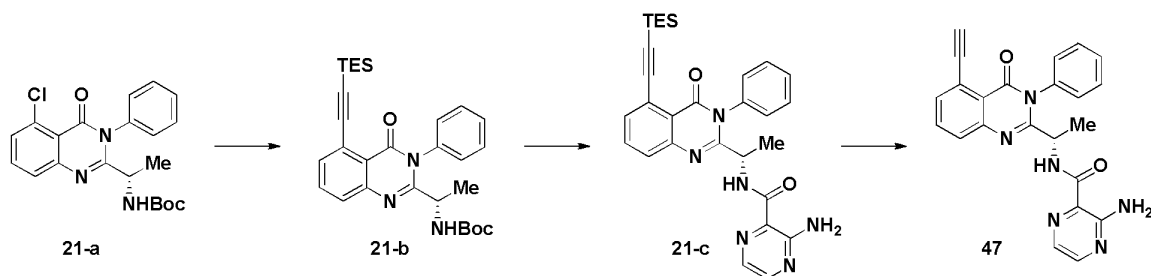
Сполука 20-а була отримана відповідно до Способу F. Потім її піддавали сполученню з 2-(трет-бутоксикарбоніл)амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоною кислотою відповідно до Способу D, одержуючи сполуку 20-б. Групу Boc видаляли в стандартних умовах, використовуючи трифтороцтову кислоту відповідно до наступної процедури: Сполуку 20-б розчиняли в 0,06 М метилен хлориду. Потім додавали трифтороцтову кислоту (40 екв.), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш потім вливали в насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували метилен хлоридом (2х).

Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 і концентрували, одержуючи сполуку 20-с, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

Потім в ампулу завантажували сполуку 20-с (0,25 ммоль, 1,0 екв.), карбонат цезію (3,0 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (30 мол. %), X-Phos (15 мол. %), пропіонітрил (3 мл) і ДМСО (0,5 мл). Суміш барботували Аргоном протягом 10 хвилин, після чого додавали TMS-ацетилен (4,0 екв.), і реакційну суміш ізолювали і нагрівали до 100°C протягом 2 год., поки аналіз LC/MS не показав відсутність вихідного матеріалу. Реакційну суміш потім розділяли між етилацетатом і сольовим розчином. Водний шар промивали етилацетатом (1х). Об'єднані органічні фракції висушували над Na_2SO_4 і концентрували, одержуючи сиру сполуку 20-d, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

Сполуку 20-d (0,25 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл), після чого 1М TBAF у тетрагідрофурані (4,0 екв., 989 мкл). Через 15 хвилин ВЕРХ показала відсутність вихідного матеріалу. Сирю реакційну суміш потім розділяли між метилен хлоридом і водою. Водний шар спочатку екстрагували метилен хлоридом (2х) і потім розбавляли 1н. HCl і екстрагували етилацетатом (2х). Всі органічні шари висушували над Na_2SO_4 і концентрували, одержуючи сирий матеріал, який спочатку очищали флеш-хроматографією на силікагелі (Interchim Si-25g HP silicycle, градієнт 30-100% етил ацетат/гексани), одержуючи матеріал, що далі очищали ВЕРХ (30-90% метанолу/0,1% трифтороцтової кислоти у воді), одержуючи сполуку 46. ESI-MS m/z : 450,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

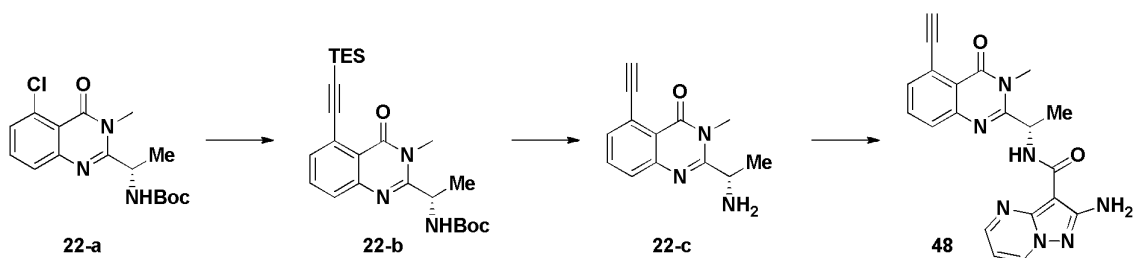
Приклад 21



Сполука 21-а була отримана відповідно до Способу F. Потім її піддавали сполученню з TES-ацетиленом відповідно до наступної процедури: в ампулу потім завантажували сполуку 21-а (0,48 ммоль, 1,0 екв.), карбонат цезію (2,6 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (10 мол. %), X-Phos (30 мол. %) і ацетонітрил (2 мл). Суміш барботували Аргоном протягом 10 хвилин, після чого додавали TES-ацетилен (1,3 екв.), і реакційну суміш ізолювали і нагрівали до 90°C протягом 2 год., поки аналіз LC/MS не показав відсутність вихідного матеріалу. Реакційну суміш потім розділяли між етилацетатом і сольовим розчином. Водний шар промивали етилацетатом (1х). Об'єднані органічні фракції висушували над Na_2SO_4 і концентрували, одержуючи сиру сполуку 21-b, яку очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (Interchim Si-25g HP silicycle, градієнт 30-100 етил ацетат/гексани).

Сполуку 21-b потім піддавали видаленню групи Boc і сполученню з 3-амінопіразин-2-карбоною кислотою, використовуючи Спосіб D, одержуючи сполуку 21-c. Сполуку 21-c (0,11 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в тетрагідрофурані (4 мл) і обробляли 1М TBAF у тетрагідрофурані (3,0 екв., 320 мкл). Через 35 хвилин аналіз LC/MS показав відсутність вихідного матеріалу. Сирю суміш концентрували, попередньо адсорбували на силікагелі і очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (Interchim Si-12g HP silicycle, градієнт 40-100 етил ацетат/гексани), одержуючи сполуку 47 як бажаний продукт. ESI-MS m/z : 411,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 22

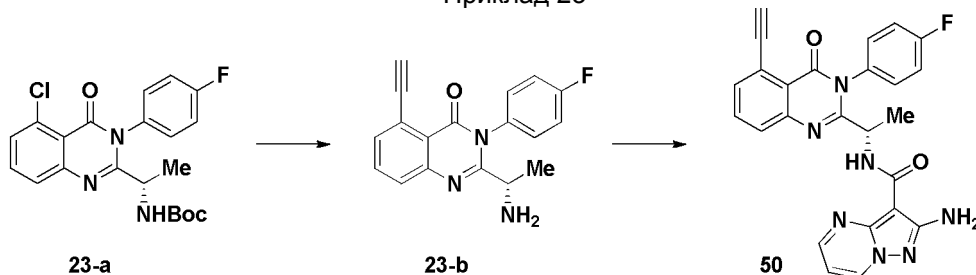


Сполука 22-а була отримана відповідно до Способу F. У 2-горлу ампулу завантажували сполуку 22-а (0,59 ммоль, 1,0 екв.), карбонат цезію (2,6 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (10 мол. %), X-Phos (30 мол. %) і пропіонітрил (2 мл). Суміш барботували Аргоном протягом 25 хвилин, після чого додавали TES-ацетилен (2,0 екв.), і реакційну суміш ізолювали і нагрівали до 90°C протягом 3

год., поки аналіз LC/MS не показав відсутність вихідного матеріалу. Реакційну суміш потім розділяли між етилацетатом і сольовим розчином. Водний шар промивали етилацетатом (1х). Об'єднані органічні фракції висушували над Na_2SO_4 і концентрували, одержуючи сиру сполуку 32, яку очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (Interchim Si-25g HP silicycle, градієнт 0-30 етил ацетат/гексани), одержуючи бажаний матеріал.

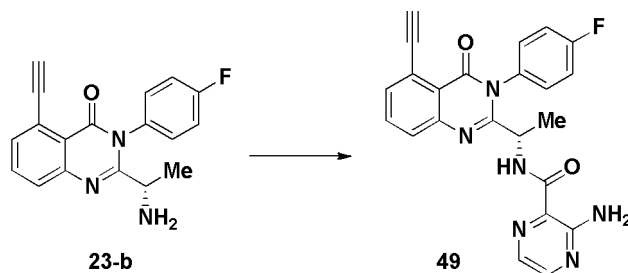
Групу TES видаляли, і потім видаляли групу Boc, одержуючи амін 22-b. Потім його піддавали сполученню з 2-(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоною кислотою, використовуючи Спосіб D, з наступним видаленням захисної групи Boc, одержуючи бажану сполуку 48. ESI-MS m/z: 388.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 23



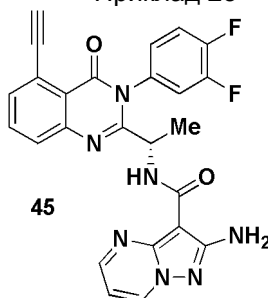
Сполука 23-а була отримана відповідно до Способу F. Потім її перетворювали в амін. Потім її піддавали сполученню з 2-(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоною кислотою, використовуючи Спосіб D, з наступним видаленням захисної групи Boc, одержуючи бажану сполуку 50. ESI-MS m/z: 478.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 24

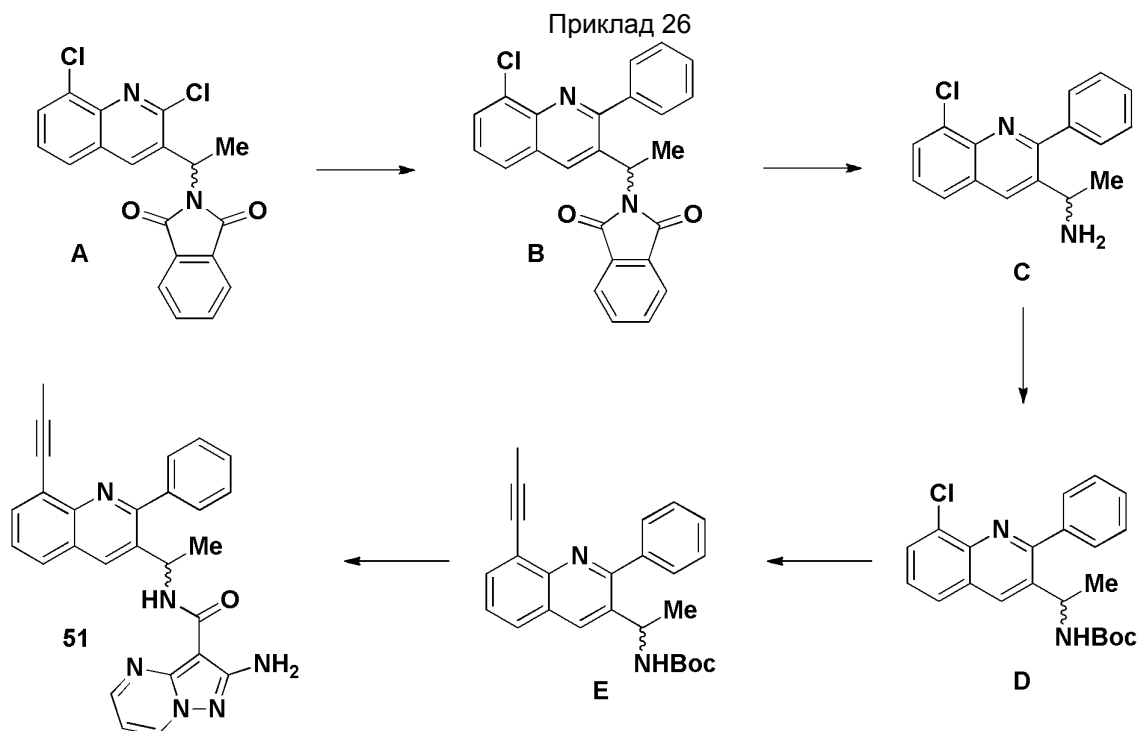


Сполуку 23-б піддавали сполученню з 3-амінопіразин-2-карбоною кислотою з використанням Способу D, щоб одержати сполуку 49. ESI-MS m/z: 429.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 25



Сполуку 45 одержували способом, аналогічним використовуваному для сполуки 49, використовуючи 3,4-дифторанілін замість 4-фтораніліну і використовуючи 2-амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту замість 3-аміно-піразин-2-карбоної кислоти. ESI-MS m/z: 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Сполука А була отримана згідно з WO 2008118468.

Суміш хлориду (0,93 ммоль, 1,0 екв.), фенолборонової кислоти (1,5 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мол. %) і карбонату натрію (2 екв.) у суміші діоксан/вода (4/1 об./об., 65 мл) потім дегазували Ar протягом 10 хвилин. Отриману суміш нагрівали до 85°C і перемішували протягом 3 годин. Отриману суспензію охолоджували до кімнатної температури, розділяли між етилацетатом і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відділяли, висушували сульфатом натрію, попередньо адсорбували на силікагелі й очищали хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату і гексанів, одержуючи сполуку В. ESI-MS m/z : 413,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш фталіміду В (0,56 ммоль, 1,0 екв.) і гідразину (20 екв.) у метанолі (10 мл) нагрівали до 75°C і перемішували протягом 1 години. Отриману суміш концентрували, повторно суспендували в метилен хлориді і фільтрували. Фільтрат концентрували досуха, одержуючи сполуку С. ESI-MS m/z : 283,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

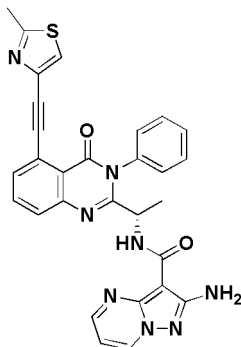
Сполука С (1,3 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в N,N -диметилформаміді (5 мл) і додавали основу Хуніга (2,0 екв.) і Вос ангідрид (1,1 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого аналіз ВЕРХ показав відсутність вихідного матеріалу. Реакцію потім виливали в сольовий розчин і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і попередньо адсорбували на силікагель (2 г). Залишок потім очищали, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (Interchim, Si-25g, градієнт 10-30% етил ацетат/гексани), одержуючи сполуку D. ESI-MS m/z : 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку D (0,52 ммоль, 1,0 екв.) додавали до 25 мл суспензії $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, яка містить RBF (15 мол. %), X-Phos (45 мол. %) і карбонату цезію (3,0 екв.) у пропіонітрилі (5 мл). Суміш перемішували протягом 1 хвилини, після чого додавали TMS-пропаргілсилан (3,0 екв.). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з наступним нагріванням до 95°C протягом 1 год. Аналіз LC/MS показав перетворення вихідного матеріалу в первинну сполуку Е, після чого реакційній суміші давали охолонути. Потім її розділяли між етилацетатом і водою на ділильній лійці. Шари розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (1х). Об'єднані органічні шари висушували сульфатом натрію і попередньо адсорбували на силікагель (2 г). Отриманий матеріал очищали, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (ISCO, 25 г колонка, градієнт 10-30% етил ацетат/гексани), щоб одержати алкін Е. ESI-MS m/z : 387,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполукою Е потім піддавали видаленню захисної групи Вос відповідно до наступної процедури: Сполуку Е (0,19 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в метилен хлориді (4 мл) з наступним додаванням трифтороцтової кислоти (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин, після чого аналіз ВЕРХ показав повне перетворення вихідного матеріалу. Реакційну суміш гасили насиченим розчином бікарбонату натрію й екстрагували

метилен хлоридом. Органічний шар концентрували над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий амін потім перетворювали в сполуку 51 з використанням процедур, аналогічних використовуваним для перетворення сполуки А в В у Прикладі 1. ESI-MS m/z : 447,1 $[M+H]^+$.

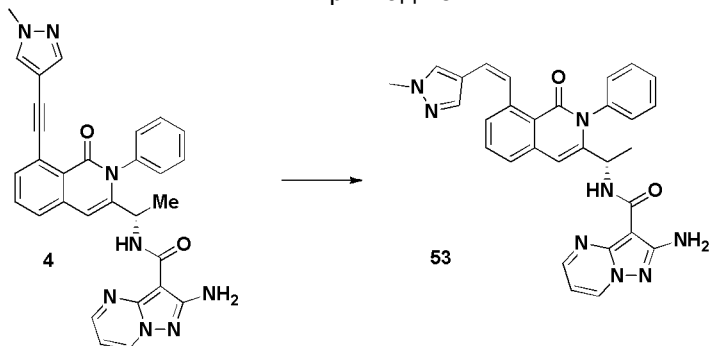
Приклад 27



5

Сполуку 63 одержували способом, аналогічним використовуваному для сполуки 4 у Прикладі 1, за винятком того, що сполуку AA1 використовували як вихідний матеріал. ESI-MS m/z : 547,2 $[M+H]^+$.

Приклад 28

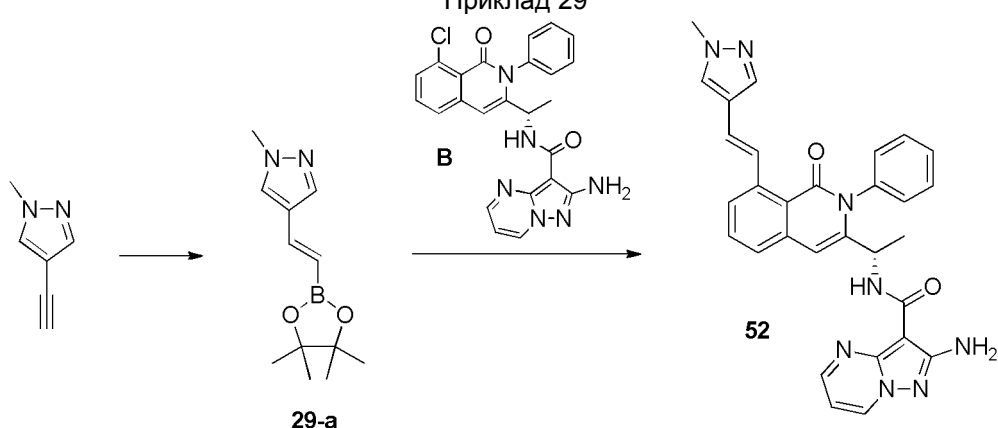


10

Сполуку 4 (0,12 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в суміші етанолу і етилацетату (20 мл, 3:1 об./об.). Додавали паладій на вуглці (19 мг, 10% Pd), і реакційну суміш вмішували в атмосферу H_2 . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 41 год., після чого фільтрували через фільтрувальний диск, концентрували й очищали флеш-хроматографією на силікагелі (Combiflash, 4 г Si колонка, градієнт 0-5% метанол/метилен хлорид), одержуючи алкен 53. ESI-MS m/z : 531,6 $[M+H]^+$.

15

Приклад 29



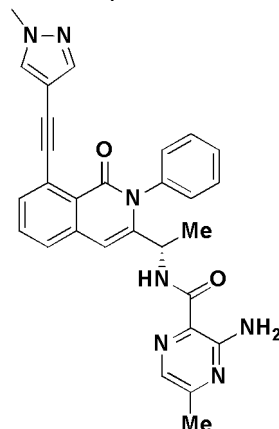
20

4-етиніл-1-метил-1H-піразол (1,8 ммоль, 1,0 екв.) і пінаколборан (5,0 екв.) об'єднували в толуолі (8 мл) у RBF в атмосфері Ar. Додавали карбонілхлоргідротріс(трифенілфосфін)рутений (II) (10 мол. %), і реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 1,5 год., після чого аналіз LC/MS показав відсутність вихідного матеріалу. Розчинник випарювали, і сирий залишок переносили на ділильну лійку з етилацетатом (10 мл) і промивали насиченим бікарбонатом натрію (10 мл), водою (10 мл) і сольовим розчином (10 мл). Органічний шар висушували над сульфатом магнію, концентрували й очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 10-40% етилацетат/гексани), одержуючи алкен 29-а.

25

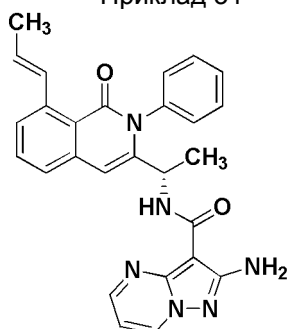
Сполуку В (0,22 ммоль, 1,0 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (10 мол. %) і карбонат натрію (2,0 екв.) заповнювали в ампулу на 4 мл в атмосфері Ar . Додавали розчин сполуки 29-а у суміші діоксан/вода (1,5 екв., 2 мл розчинники, 4:1 об./об.), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин в атмосфері Ar , після чого нагрівали до 85°C протягом 1 год. Реакційній суміші потім давали охолонути, розбавляли метилен хлоридом (15 мл) і промивали водою (15 мл). Водний шар потім промивали додатковою кількістю метилен хлориду (2×15 мл). Органічні шари об'єднували і потім промивали водою (30 мл), сольовим розчином (20 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували, одержуючи сирий матеріал, який спочатку очищали флеш-хроматографією на силікагелі (Interchim Si-12g, градієнт 0-5% метанол/метилен хлорид) з наступним очищенням, використовуючи ВЕРХ зі зворотною фазою (колонка Interchim C18-Sunfire, ацетонітрил/вода/0,1% мурашиної кислоти), одержуючи сполуку 52. ESI-MS m/z : 531,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 30



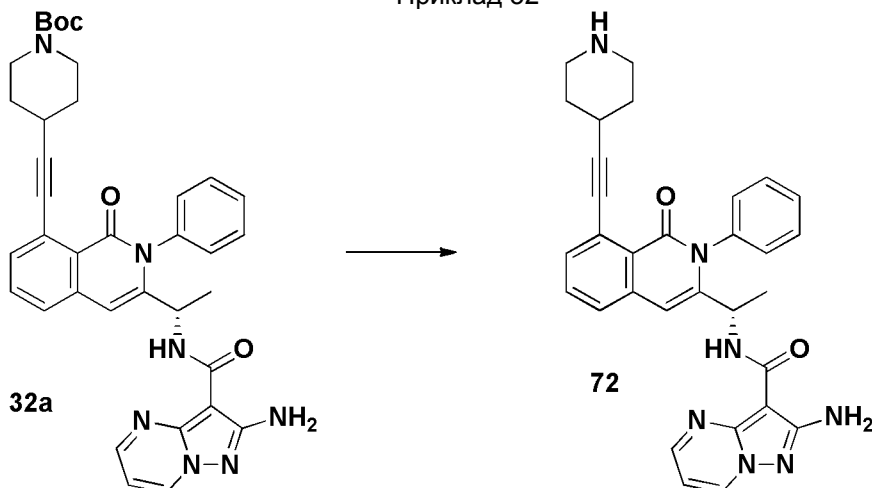
Сполуку 68 одержували відповідно до способів, описаних тут. ESI-MS m/z : 504,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 31



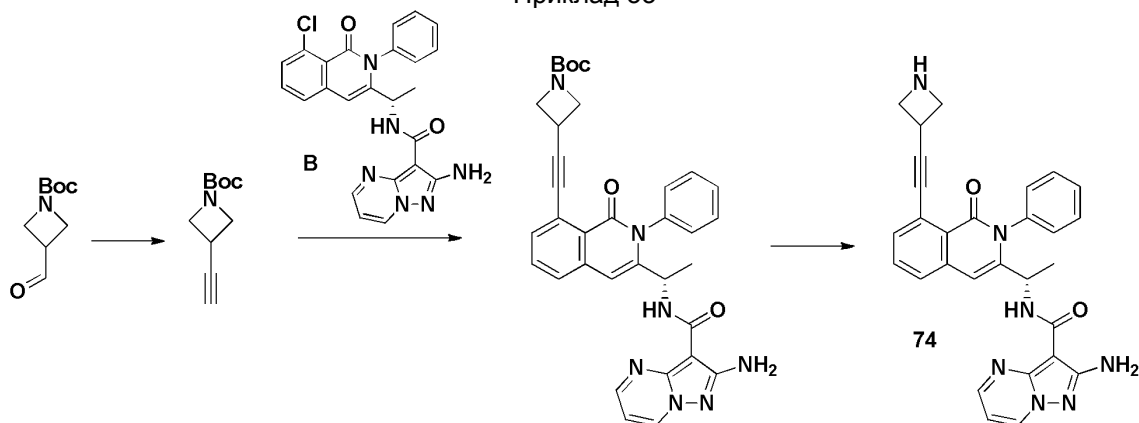
Сполуку В і транс-1-пропен-1-ілборонову кислоту піддавали реакції сполучення, використовуючи умови сполучення Suzuki, аналогічні використуваним в Прикладі 29, одержуючи сполуку 70. ESI-MS m/z : 465,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 32



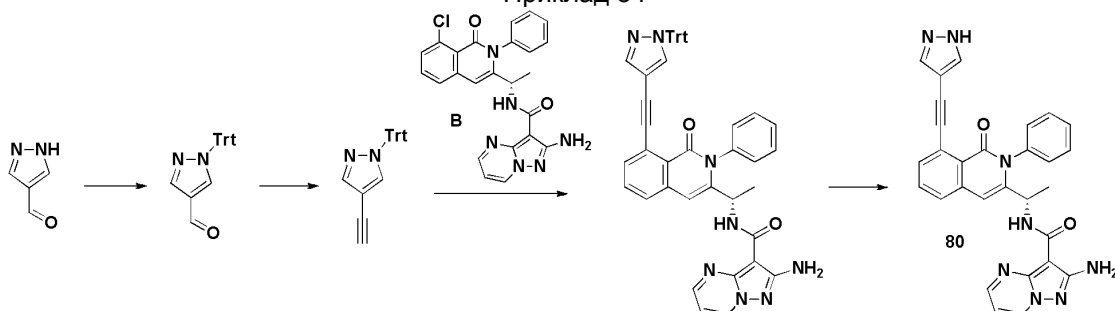
Сполуку В і трет-бутиловий ефір 4-етинілпіперидин-1-карбонової кислоти піддавали реакції сполучення, використовуючи умови приєднання Sonogashira, описані в Прикладі 1, одержуючи сполуку 32а. Сполуку 32а потім розчиняли в метилен хлориді (0,07 М) з наступним додаванням трифтороцтової кислоти (10 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі, після чого концентрували під вакуумом. Залишок обробляли надлишком насиченого розчину бікарбонату натрію. Отриманий залишок виділяли вакуумною фільтрацією і промивали надлишком води, одержуючи сполуку 72. ESI-MS m/z : 532,6 $[M+H]^+$.

Приклад 33



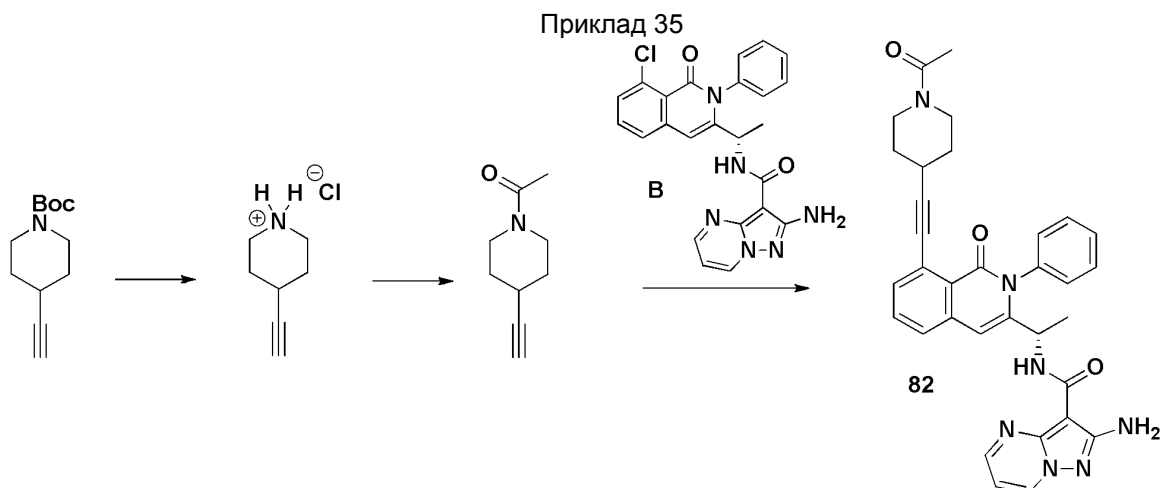
Сполуку 74 одержували в 3 стадії відповідно до наступних процедур: трет-бутил-3-формілазетидин-1-карбоксилат перетворювали в трет-бутил-3-етинілазетидин-1-карбоксилат відповідно до Способу J. Потім його піддавали сполученню зі сполукою В і потім видаленню захисної групи способом, аналогічним використовуваному для синтезу Сполуки 72 у Прикладі 32. ESI-MS m/z : 504,5 $[M+H]^+$.

Приклад 34



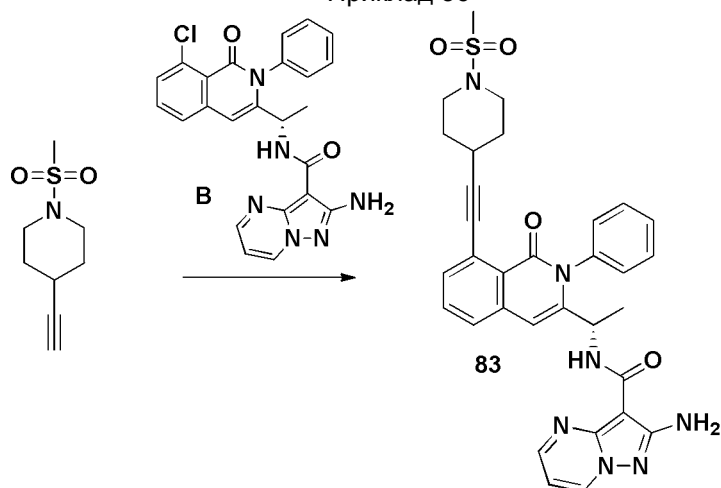
Сполуку 80 одержували в 4 стадії з 1Н-піразол-4-карбальдегіду відповідно до наступних процедур: 1Н-піразол-4-карбальдегід (2,1 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в 20 мл метилен хлориду з наступним додаванням триетиламіну (3,0 екв.) і тритил хлориду (1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. після гасіння водою (1 мл) і екстракції метилен хлоридом. Органічні шари концентрували й очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт 0-30% метанол/метилен хлорид з 0,5% триетиламіну). 1-тритил-1Н-піразол-4-карбальдегід потім перетворювали в його відповідний алкін з використанням Способу J, після чого його піддавали сполученню зі сполукою В з використанням умов сполучення, аналогічних використовуваним в Прикладі 1. Отриману сполуку потім піддавали видаленню захисної групи в стандартних умовах видалення захисної групи з використанням трифтороцтової кислоти в метилен хлориді, після чого концентрували й очищали з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (ISCO, градієнт 0-5% метанол/метилен хлорид з 0,05% триетиламіну), і потім повторно очищали з використанням ВЕРХ зі зворотною фазою (колонка Interchim C18-Sunfire, градієнт ацетонітрил/вода з 0,01% мурашиної кислоти), одержуючи сполуку 80. ESI-MS m/z : 515,0 $[M+H]^+$.

Приклад 35



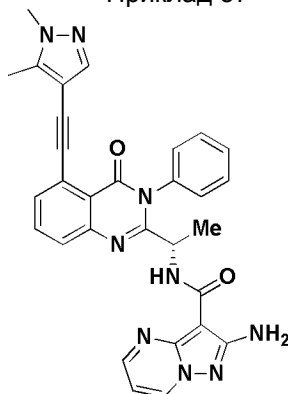
Сполуку 82 одержували в 3 стадії відповідно до наступних процедур: N-вос-4-етинілпіперидин (3,8 ммоль) розчиняли в діоксані (10 мл) і додавали HCl у діоксані (4М, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли 10 мл діоксану і повторно упарювали при зниженому тиску. Потім додавали простий діетиловий ефір (20 мл), і суміш повторно упарювали, одержуючи сіль HCl, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. Суспензію солі HCl (1,05 ммоль, 1,0 екв.) у метилен хлориді (1 мл) охолоджували до 0-5°C у ванні з льодом. Додавали основу Хуніга (3,0 екв.) і потім, після хвилинного перемішування, додавали оцтовий ангідрид (2,0 екв.). Суміш перемішували протягом 1 год., після чого аналіз TLC показав відсутність вихідного матеріалу. Реакційну суміш потім розбавляли метилен хлоридом (5 мл), промивали 5%-ою лимонною кислотою (1×2 мл), водою (1×2 мл), висушували над сульфатом натрію й упарювали при зниженому тиску. Сирий залишок очищали, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (ISCO, 4 г колонка, 0-50% етил ацетату в метилен хлориді), одержуючи N-ацетил-4-етинілпіперидин, який безпосередньо піддавали сполученню зі сполукою В з використанням умов сполучення Sonogashira, аналогічних використуванню в прикладі 1, одержуючи сполуку 82. ESI-MS m/z: 574,5 [M+H]⁺.

Приклад 36



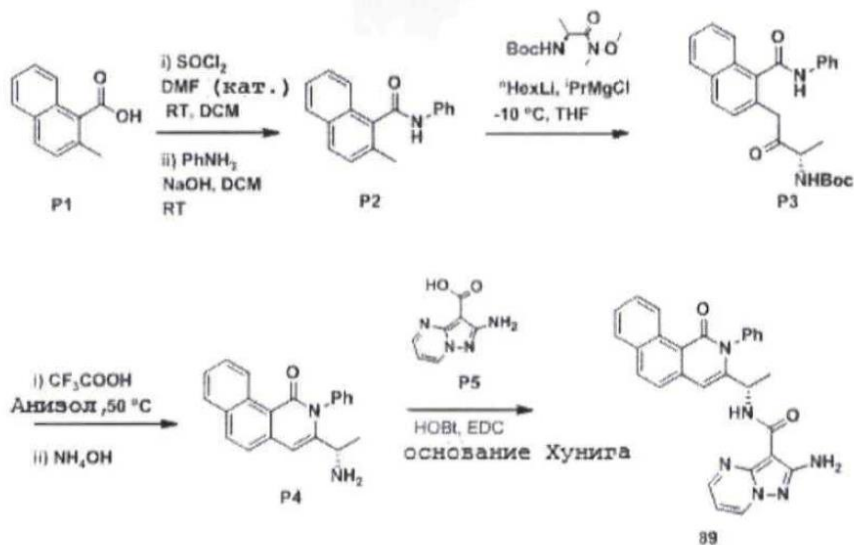
Суспензію 4-етиніл піперидин HCl (1,1 ммоль, 1,0 екв.) суспендували в метилен хлориді (1 мл) і охолоджували до 0-5°C у ванні з льодом. Додавали основу Хуніга (3,0 екв.) і потім, після хвилинного перемішування, додавали метансульфоніл хлорид (2,0 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 1 год., після чого аналіз LC/MS показав відсутність вихідного матеріалу. Суміш потім розбавляли метилен хлоридом (5 мл), промивали 5%-ої лимонною кислотою (1×2 мл), водою (1×2 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували. Сирий залишок очищали, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (ISCO, 12 г Si колонка, градієнт 0-10% етил ацетат/метилен хлорид), одержуючи N-метансульфонамід-4-етинілпіперидин, що безпосередньо піддавали сполученню зі сполукою В з використанням умов сполучення Sonogashira, аналогічних використуванню в прикладі 1, одержуючи сполуку 83. ESI-MS m/z: 610,6 [M+H]⁺.

Приклад 37



Сполуку 88 одержували способом, аналогічним використуваному для сполуки 21 у прикладі 9, за винятком того, що 4-етиніл-1,5-диметил-1Н-піразол використували замість 4-етиніл-1-метил-1Н-піразолу. Суспензію (S)-2-аміно-N-(1-(5-хлор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (146 мг, 0,317 ммоль), карбонату Цезію (198 мг, 0,608 ммоль, 2 екв.), дихлорбіс(ацетонітрил)паладію (II) (15 мг, 0,058 ммоль, 0,2 екв.) і Xphos (87 мг, 0,182, 0,6 екв.) у пропіонітрилі (2 мл) барботували аргоном протягом 5 хвилин. До суміші додавали 4-етиніл-1,5-диметил-1Н-піразол (73 мг, 0,6 ммоль, 2 екв.), нагрівали до 95°C і перемішували протягом 2 годин. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт DCM і MeOH, одержуючи (S)-2-аміно-N-(1-(5-((1,5-диметил-1Н-піразол-4-ил)етиніл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід. ESI-MS m/z: 544,2 [M+H]⁺.

Приклад 38



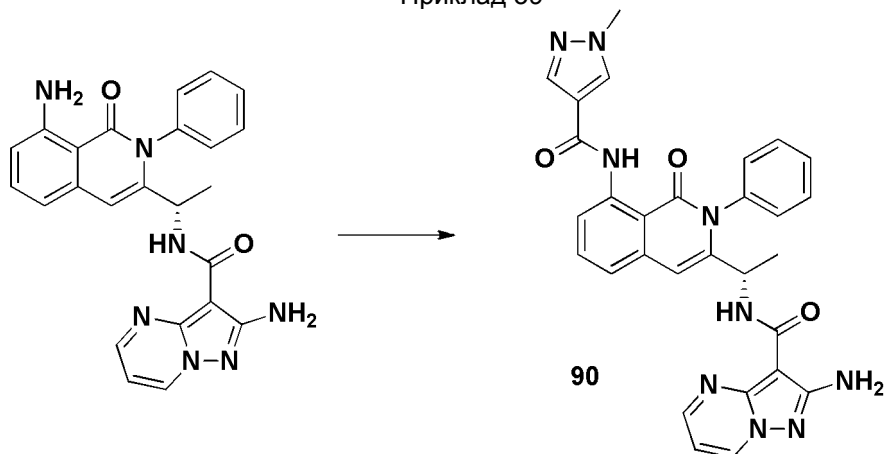
До перемішуваної суміші 2-метил-1-нафтоїної кислоти (2,5 г, 13,4 ммоль) і DMF (0,67 мл) у безводному хлороформі додавали тіоніл хлорид (1 мл, 13,6 ммоль), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Розчинники випарювали, розчиняли в 10 мл DCM і додавали до біфазної суміші аніліну (2,5 мл, 27 ммоль) у 40 мл DCM і 40 мл 1М водного розчину гідроксиду натрію. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, водний шар екстрагували DCM (3×20 мл), промивали холодної 1М HCl (20 мл), водою (3×20 мл), сольовим розчином (20 мл), висушували, і розчинники випарювали при зниженому тиску, і сиру тверду речовину (3,68 г, 92%) повторно кристалізували із суміші DCM-гексани, одержуючи 1,57 г чистого амиду P2. M+H 262,23; M-H 260,23. До перемішуваної суміші амиду P2 (1,05 г, 1 ммоль, 1 екв.) у безводному THF (8 мл) при -10°C в атмосфері аргону, розчин гексилітію в гексанах (3,93 мл, 9,04 моль, 2,25 екв.) додавали по краплях за 8 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру від -10°C до -7°C. Отриману суміш потім перемішували при -10°C протягом 30 хвилин.

До перемішуваної суміші (S)-трет-бутил-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-илкарбамата (1,12 г, 4,82 ммоль, 1,2 екв.) у безводному THF (8 мл) при -10°C в атмосфері аргону розчин ізопропілмагній хлориду в THF (2,53 мл, 5,06 ммоль, 1,26 екв.) додавали по краплях за 7 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру від -10°C до -7°C. Отриману суміш перемішували при -10°C протягом 30 хвилин. Цей розчин потім повільно додавали до вищезгаданої реакційної суміші, підтримуючи внутрішню температуру від -10°C до -13°C. Отриману суміш перемішували при -10°C протягом 1 ч і потім давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш додавали в біфазну суміш 20 мл 1М лимонної кислоти і 30 мл етил ацетату при температурі від -5°C до 0°C. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×20 мл), промивали водою і сольовим розчином (20 мл), висушували над сульфатом натрію, розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі (40 г, 0-50% EtOAc-гексани), одержуючи 1,353 г РЗ у формі твердої речовини. M+H 432,42; M-H 431,43.

Розчин 3 (1,1 г, 2,54 ммоль) у 9 мл анізолу обробляли трифтороцтовою кислотою (1,52 мл, 20,3 ммоль), і суміш нагрівали при 50°C протягом 18 год. Суміш охолоджували, обробляли 25 мл MTBE, осаджені тверді речовини відфільтровували, промивали MTBE (3(10 мл) і висушували, одержуючи 1,07 г (2,5 ммоль) сіль TFA P4 у формі твердої речовини.

200 мг солі TFA 4 (0,467 ммоль) суспендували в 6 мл DCM, обробляли водним розчином гідроксиду амонію (2 мл, ~6%) протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли водою (10 мл), екстрагували DCM (2×5 мл), промивали водою (5 мл), висушували, і розчинники випарювали у вакуумі, одержуючи 149 мг (0,467 ммоль) сирого P4. Сирий P4 (120 мг, 0,382 ммоль), 2-амінопіразоло[1,5-а]піримідинкарбонову кислоту (75 мг, 0,42 ммоль), HOBt (70 мг, 0,46 ммоль), EDC (91 мг, 0,48 ммоль) і основу Хуніга (0,27 мл, 1,53 ммоль) у 3 мл DMF перемішували протягом 19 год. Суміш повільно розбавляли 6 мл метанолу, нагрівали до 50°C і охолоджували до кімнатної температури. Осаджені тверді речовини збирали, промивали метанолом і висушували, одержуючи 89 у формі твердої речовини (154 мг). ESI-MS m/z: 475,46 [M+H]⁺

Приклад 39



Сполуку 90 одержували відповідно до способів формування аміду, відомих у даній галузі техніки. ESI-MS m/z: 548,31 [M+H]⁺.

Приклад 40

Одержували Сполуки 91 і 92.

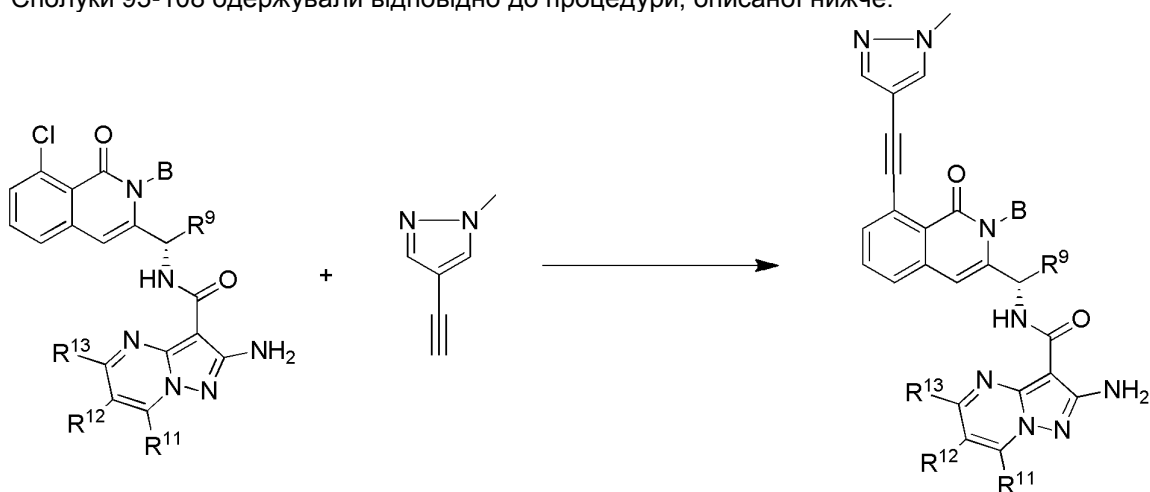
Сполука No.	Структура	ESI-MS m/z
Сполука 91		547,25 [M+H] ⁺

Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	ESI-MS m/z
Сполука 92		531,31 [M+H] ⁺

Приклад 41

Сполуки 93-108 одержували відповідно до процедури, описаної нижче.



5

Суспензію арил хлориду (0,03-0,06 ммоль), карбонату цезію (1,2 екв.), дихлорбіс(ацетонітрил)паладію (II) (0,05 екв.) і Xphos (0,15 екв.) в ацетонітрилі (2 мл) барботували аргоном протягом 5 хвилин. До суміші додавали 4-етиніл-1-метил-1H-піразол (2 екв.), нагрівали до 75°C і перемішували протягом 6 годин. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали на напівпрепаративній ВЕРХ (С-18) з використанням градієнта АСН/вода/мурашина кислота (від 9,9/90/0,1% до 49,9/50/0,1%), одержуючи бажану сполуку (підтверджене LCM).

15

Сполука No.	Структура	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
93		547,2

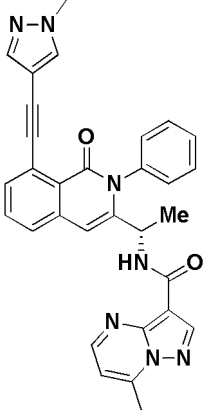
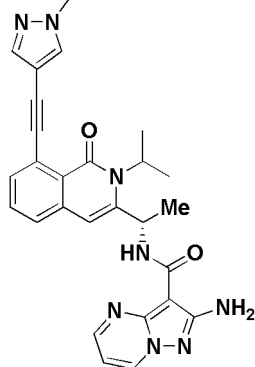
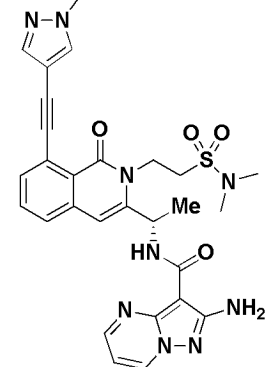
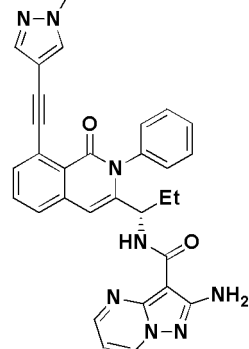
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
94		467,2
95		543,2
96		547,2
97		565,2

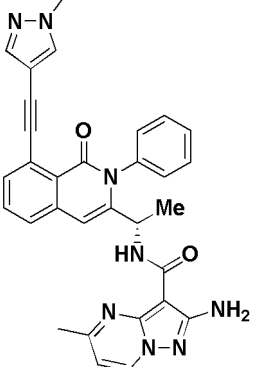
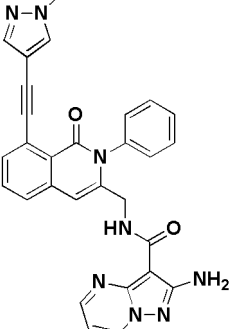
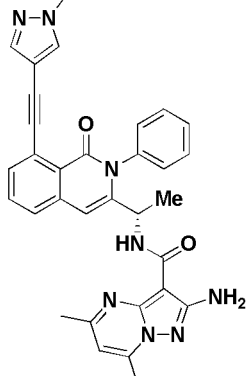
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
98		543,2
99		535,3
100		574,2
101		543,2

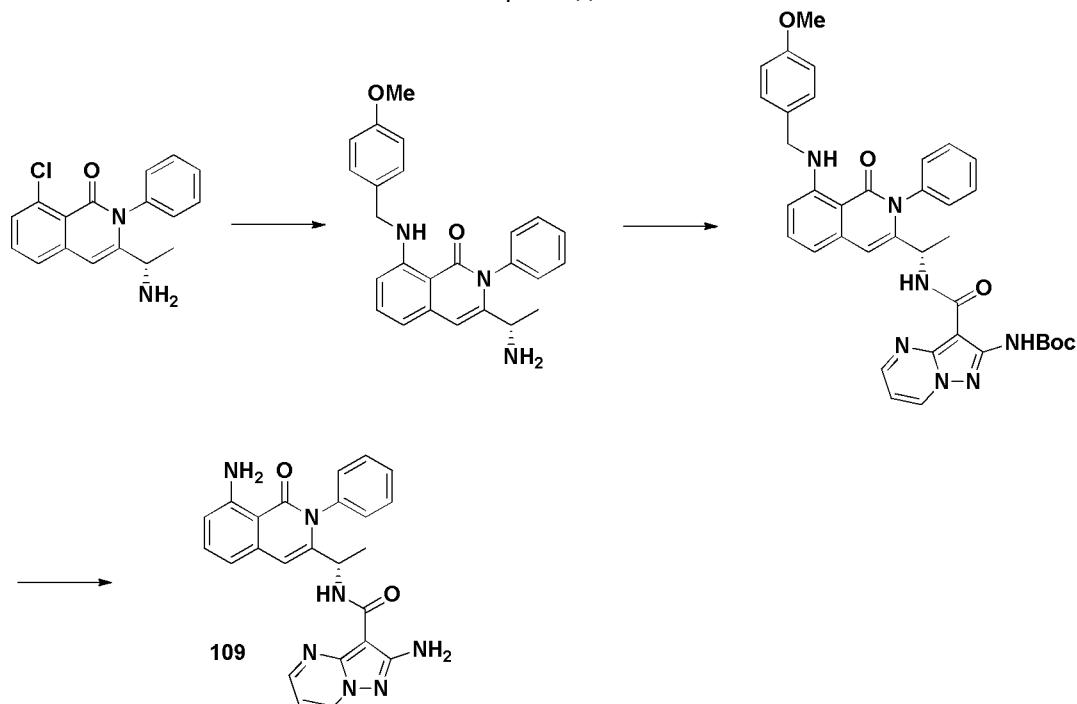
Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
102		543,2
103		495,2
104		588,2
105		543,3

Продовження таблиці

Сполука No.	Структура	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
106		543,3
107		515,2
108		557,3

Приклад 42



У спільній з MW ампулі (S)-3-(1-амінетил)-8-хлор-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (700 мг, 2,343 ммоль), (4-метоксифеніл)метанамін (3,2 г, 23,4 ммоль, 20 екв.) і діізопропілетиламін (1,6 мл, 9,4 ммоль, 4 екв.) розчиняли в NMP (12 мл). Ампулу ізолювали і нагрівали до 180°C під MW опроміненням і перемішували протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт DCM і MeOH, одержуючи (S)-3-(1-амінетил)-8-(4-метоксибензил)аміно-2-фенілізохінолін-1(2H)-он. ESI-MS m/z: 400,1 [M+H]⁺. (S)-3-(1-амінетил)-8-(4-метоксибензил)аміно-2-фенілізохінолін-1(2H)-он (720 мг, 1,8 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбоніл)амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (1,2 г, 4,31 ммоль, 2,4 екв.), HOBt (700 мг, 4,57 ммоль, 2,5 екв.) і EDC (800 мг, 4,17 ммоль, 2,3 екв.) суспендували в DMF (30 мл). Реакційну суміш завантажували діізопропілетиламіном (2 мл, 11,45 ммоль, 6,4 екв.) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етил ацетату і гексанів, і розтирали з MeOH, одержуючи (S)-трет-бутил(3-((1-(8-(4-метоксибензил)аміно)-1-оксо-2-феніл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)етил)карбамоїл)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)карбамат. ESI-MS m/z: 660,3 [M+H]⁺. (S)-трет-бутил(3-((1-(8-(4-метоксибензил)аміно)-1-оксо-2-феніл-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)етил)карбамоїл)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)карбамат (360 мг, 0,546 ммоль) і анізол (238 мкл, 2,183 ммоль, 4 екв.) розчиняли TFA (2 мл) і перемішували при 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин бікарбонату. Органічну фазу висушували сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт DCM. Залишок очищали на напівпрепаративній ВЕРХ (C-18) з використанням градієнта ACN/вода/мурашина кислота, одержуючи (S)-2-аміно-N-(1-(8-аміно-1-оксо-2-феніл-1,2-дигідро-ізохінолін-3-іл)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід. ESI-MS m/z: 440,2 [M+H]⁺.

Оцінка біологічної активності

Таблиця 2

In vitro дані IC₅₀ для вибраних сполук

Сполука No.	PI3K α IC ₅₀	PI3K β IC ₅₀	PI3K δ IC ₅₀	PI3K γ IC ₅₀	Тест RAJI p110 δ IC ₅₀	Тест Raw264,7 p110 γ IC ₅₀	PI3K δ / (селективність) PI3K γ IC ₅₀	RAJI δ /(селективність) Raw264,7 γ IC ₅₀
1	D2	C2	B2	A3	A4	A5	X	X
2	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	Y
3	D2	D2	D2	D3	D4	B5	W	X
4	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
5	D2	D2	A2	D3	A4	A5	V	W
6	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	X
7	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
8	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W
9	C2	C2	C2	B3	B4	A5	X	Y
10	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
11	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
12	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
13	D2	C2	B2	A3	A4	A5	X	W
14	C2	C2	A2	A3	A4	A5	X	W
15	D2	D2	B2	A3	B4	A5	X	W
16	D2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	X
17	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
18	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
19	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
20	D2	D2	C2	A3	B4	A5	X	X
21	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
22	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
23	C2	C2	D2	D3	B4	A5	W	W
24	C2	C2	C2	D3	B4	A5	W	W
25	C2	C2	D2	C3	B4	A5	X	X
26	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
27	D2	D2	D2	B3	A4	A5	X	Y
28	D2	D2	D2	D3	B4	A5	W	X
29	D2	C2	C2	B3	A4	A5	X	W
30	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
31	D2	D2	D2	B3	B4	B5	X	W
32	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
33	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	W
34	D2	D2	D2	C3	C4	B5	X	X
35	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
36	C2	A2	C2	A3	B4	C5	X	W
37	D2	D2	D2	D3	D4	A5	W	Y
38	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
39	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
40	C2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
41	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
42	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	X
43	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
44	D2	C2	C2	D3	A4	B5	W	V
45	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	W
46	D2	C2	C2	A3	A4	A5	Y	W
47	C2	A2	A2	A3	H.B.	H.B.	V	H.B.
48	C2	B2	C2	C3	A4	A5	W	V
49	D2	C2	C2	A3	A4	A5	X	V

Таблиця 2 (продовження)

In vitro дані IC₅₀ для вибраних сполук

Сполука No.	PI3K α IC ₅₀	PI3K β IC ₅₀	PI3K δ IC ₅₀	PI3K γ IC ₅₀	Тест RAJI p110 δ IC ₅₀	Тест Raw264,7 p110 γ IC ₅₀	PI3K δ / (селективність) PI3K γ IC ₅₀	RAJI δ /(селективність) Raw264,7 γ IC ₅₀
50	D2	D2	C2	A3	A4	A5	Y	W
51	D2	C2	C2	B3	A4	A5	W	W
52	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
53	D2	D2	D2	D3	C4	B5	W	X
54	C2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	W
55	C2	C2	D2	D3	C4	A5	W	X
56	D2	D2	D2	B3	B4	C5	X	V
57	D2	D2	D2	C3	B4	B5	W	W
58	D2	D2	D2	D3	C4	C5	W	V
59	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	X
60	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
61	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
62	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	V
63	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
64	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
65	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
66	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
67	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
68	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	W
69	D2	D2	D2	D3	H.B.	C5	W	H.B.
70	D2	D2	D2	B3	A4	A5	X	X
71	D2	D2	D2	E3	D4	H.B.	V	H.B.
72	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W
73	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	Y
74	D2	D2	C2	C3	D4	C5	W	W
75	D2	D2	D2	D3	D4	A5	W	Y
76	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
77	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
78	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	X
79	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
80	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
81	C2	C2	C2	A3	H.B.	H.B.	Y	H.B.
82	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	X
83	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	X
84	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	X
85	D2	D2	D2	C3	H.B.	H.B.	X	H.B.
86	D2	C2	C2	B3	H.B.	H.B.	X	H.B.
87	D2	D2	D2	E3	H.B.	H.B.	V	H.B.
88	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
89	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
90	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
91	D2	D2	D2	C3	B4	C5	W	W
92	D2	D2	C2	C3	B4	C5	W	V
93	D2	D2	D2	A3	H.B.	H.B.	Y	H.B.
94	C2	B2	D2	B3	H.B.	H.B.	X	H.B.
95	D2	D2	D2	B3	H.B.	H.B.	X	H.B.
96	C2	D2	D2	A3	H.B.	H.B.	Y	H.B.
97	D2	D2	D2	B3	H.B.	H.B.	X	H.B.
98	D2	D2	D2	B3	H.B.	H.B.	X	H.B.

Таблиця 2 (продовження)

In vitro дані IC₅₀ для вибраних сполук

Сполука No.	PI3K α IC ₅₀	PI3K β IC ₅₀	PI3K δ IC ₅₀	PI3K γ IC ₅₀	Тест RAJI p110 δ IC ₅₀	Тест Raw264,7 p110 γ IC ₅₀	PI3K δ / (селективність) PI3K γ IC ₅₀	RAJI δ / (селективність) Raw264,7 γ IC ₅₀
99	D2	D2	D2	D3	H.B.	H.B.	X	H.B.
100	C2	C2	D2	A3	H.B.	H.B.	Y	H.B.
101	D2	D2	D2	A3	H.B.	H.B.	Y	H.B.
102	D2	D2	D2	B3	H.B.	H.B.	X	H.B.
103	D2	D2	D2	C3	H.B.	H.B.	X	H.B.
104	C2	C2	D2	A3	H.B.	H.B.	Y	H.B.
105	C2	D2	D2	A3	H.B.	H.B.	Y	H.B.
106	D2	C2	D2	A3	H.B.	H.B.	Y	H.B.
107	D2	D2	D2	D3	H.B.	H.B.	X	H.B.
108	D2	D2	D2	B3	H.B.	H.B.	X	H.B.
109	D2	C2	C2	A3	H.B.	H.B.	X	H.B.

Дані в Таблиці 2 закодовані в такий спосіб.

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

5

Приклад 222: PI3-кіназний тест HTRF™

Тестовий набір PI3-Kinase HTRF® (кат. № 33-016), придбаний у Millipore Corporation, використовувався для скринування сполук за винаходом. У цьому тесті використовували специфічне, високоафінне зв'язування домену гомології плекстрину (PH) GRP1 з PIP3, продуктом PI3 Кінази Класи 1A або 1B, що діє на її фізіологічний субстрат PIP2. Під час фази детекції тесту генерували комплекс між GST-теговою областю PH і біотинільованою коротким ланцюгом PIP3. Біотинільований PIP3 і GST-тегова область PH рекрутували флуорофори (стрептавідин-алофікоціанін і мічений європієм анти-GST, відповідно), формуючи архітектуру резонансного перенесення енергії флуоресценції (FRET), генеруючи стабільний сигнал FRET з часовим розділенням. Комплекс FRET руйнувався конкурентно небіотинільованим PIP3, продуктом, сформованим у тесті Кінази PI3.

Активність кінази PI3 α , β , γ або δ тестували, використовуючи тестовий набір PI3 Kinase HTRF® (No. по каталогу 33-016), придбаний у Millipore Corporation. Очищені рекомбінантні PI3K α (No. по каталогу 14-602-K), PI3K β (No. по каталогу 14-603-K), PI3K γ (No. по каталогу 14-558-K), і PI3K δ (No. по каталогу 14-604-K) одержували від Millipore Corporation. Очищений рекомбінантний фермент PI3K використовували для каталізування фосфорилювання фосфатидилінозитол 4,5-бісфосфату (PIP2, 10 мкМ) у фосфатидилінозитол 3,4,5-трисфосфат (PIP3) у присутності 10 мкМ АТФ. Тест проводили у форматі з 384 ямками і детектували з використанням рідера Perkin Elmer EnVision Xcite Multilabel Reader. Відношення емісії

конвертували у відсотки інгібування й імпортували в програмне забезпечення GraphPad Prism. Концентрацію, необхідну для досягнення інгібування ферментної активності на 50% (IC_{50}), обчислювали, використовуючи концентрації в межах від 20 мкМ до 0,1 нМ (крива з 12 точок). Величини IC_{50} визначали, використовуючи модель нелінійної регресії, доступну в GraphPad Prism 5.

Приклад 223: хімічна стабільність

Хімічну стабільність однієї або більше сполук за винаходом визначали відповідно до стандартних процедур, відомих у даній галузі техніки. Далі приведений у деталях приклад процедури встановлення хімічної стабільності сполуки за винаходом. Буфер, за умовчанням, використовуваний для тестування хімічної стабільності, є буферизованим фосфатом сольовим розчином (PBS) з pH 7,4; можуть використовуватися інші прийнятні буфери. Сполуку за винаходом додавали з 100 мкМ сток-розчину до аліквоти PBS (у подвійному екземплярі), одержуючи кінцевий об'єм тесту 400 мкл, що містить тестовану сполуку в кількості 5 мкМ і 1% ДМСО (для визначення періоду напівжиття одержували повний об'єм проби 700 мкл). Реакційні суміші інкубували, при струшуванні, протягом 24 годин при 37°C; для визначення періоду напівжиття зразки інкубували протягом 0, 2, 4, 6 і 24 годин. Реакції зупинені, додаючи негайно 100 мкл інкубаційної суміші до 100 мкл ацетонітрилу й інтенсивно перемішуючи протягом 5 хвилин. Зразки потім зберігали при -20°C до аналізу ВЕРХ-MS/MS. Якщо бажано, контрольну сполуку або референсну сполуку, таку як хлорамбуцил (5 мкм), перевіряли одночасно зі сполукою за винаходом, оскільки ця сполука в основному гідролізується протягом 24 годин. Зразки аналізували (ОФ)ВЕРХ-MS/MS, використовуючи вибраний контроль реакції (SRM). Умови ВЕРХ складаються з бінарної помпи LC з автоматичною піпеткою, змішаного режиму, колонки C12, 2×20 мм і програми градієнта. Пікові області, що відповідають аналізованим зразкам, реєстрували ВЕРХ-MS/MS. Відношення батьківської сполуки, що залишається після 24 годин, відносно кількості, що залишається в нульовий момент часу, виражене у вигляді відсотка, указували як хімічну стабільність. У випадку визначення періоду напівжиття період напівжиття оцінювали від нахилу початкового лінійного діапазону логарифмічної кривої сполуки, що залишилася (%), проти часу, маючи на увазі кінетику першого порядку.

Приклад 224: Тестування експресії і інгібування p110/p85 α , p110/p85 β , p110/p85 δ і p110 γ :

PI3-Ks Класу I можуть бути придбані (p110/p85 α , p110/p85 β , p110/p85 δ у Upstate і p110 γ у Sigma) або експресовані, як описано раніше (Knight et al., 2004). Величини IC_{50} вимірювали, використовуючи або стандартний тест TLC для активності ліпід кінази (описаний нижче), або високопродуктивний мембранний тест захоплення. Кіназні реакції проводили, одержуючи реакційну суміш, що містить кіназу, інгібітор (кінцева концентрація ДМСО 2%), буфер (25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$) і свожооброблений ультразвуком фосфатидилінозитол (100 мкг/мл). Реакції ініціювали додаванням АТФ, що містить 10 μ Ci γ -32P-АТФ, до кінцевої концентрації 10 або 100 мкМ і продовжували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Для аналізу TLC реакції потім завершували додаванням 105 мкл 1н. HCl, потім 160 мкл $CHCl_3$:MeOH (1:1). Біфазну суміш збовтували у вортексі, коротко центрифугували, і органічну фазу вміщували в нову пробірку, використовуючи наконечник піпетки для внесення зразка в гель, попередньо покритий $CHCl_3$. Цей екстракт точково наносили на планшети TLC і проявляли протягом 3-4 годин у 65:35 розчині н-пропанол:1М оцтової кислоти. Планшети TLC потім висушували, експонували на екран phosphorimager (Storm, Amersham) і кількісно визначали. Для кожної сполуки активність кінази вимірювали при концентраціях інгібітору 10-12, що представляють дворазові розведення від найвищої перевіреної концентрації (як правило, 200 мкМ). Для сполук, що показують значну активність, визначення IC_{50} повторювали від двох до чотирьох разів, і приведена величина являє собою середнє число цих незалежних вимірювань.

Доступні інші комерційні набори або системи для тестування дій PI3-K. Комерційно доступні набори або системи можуть використовуватися для скринінгу інгібіторів і/або агоністів PI3-Ks, включаючи, але не обмежуючись ними, PI 3-кіназу α , β , δ і γ . Прикладом системи є PI 3-Kinase (human) HTRF™ Assay від Upstate. Тест може бути виконаний відповідно до процедур, запропонованих виготовлювачем. Коротко, цей тест являє собою тест FRET з часовим розділенням, що опосередковано вимірює продукт PIP3, сформований активністю PI3-K. Кіназну реакцію проводять на планшеті для мікротитрування (наприклад, 384-ямковий планшет для мікротитрування). Повний об'єм реакції становить приблизно 20 мкл на ямку. На першій стадії кожна ямка одержує 2 мкл тестованої сполуки в 20% диметилсульфоксиду, що приводить до кінцевої концентрації ДМСО 2%. Потім приблизно 14,5 мкл суміші кіназа/PIP2 (розведеної в 1X буфері реакції) додавали на ямку для кінцевої концентрації кінази 0,25-0,3 мкг/мл і PIP2 10 мкм. Планшет ізолюють і інкубують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Щоб ініціювати реакцію, 3,5 мкл АТФ (розведеного в 1X буфер реакції) додавали на ямку для кінцевої

концентрації АТФ 10 мкМ. Планшет ізолюють і інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють, додаючи 5 мкл стоп-реагенту на ямку і потім додають 5 мкл детектуючої суміші на ямку. Планшет ізолюють, інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі і потім зчитують на прийнятному спектрофотометрі для зчитування планшетів. Дані аналізують, і IC_{50} одержують, використовуючи GraphPad Prism 5.

Приклад 225: Тест активації і проліферації В-клітин

Здатність однієї або більше сполук за винаходом інгібувати активацію і проліферацію В-клітин визначали відповідно до стандартних процедур, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, відомий *in vitro* клітинний тест проліферації, що вимірює метаболічну активність живих клітин. Тест здійснюють у 96-ямковому планшеті для мікротитрування, використовуючи відновлення Alamar Blue. В-клітини селезінки Balb/c очищають на градієнті Ficoll-Paque™ PLUS з наступним магнітним розділенням клітин, використовуючи MACS B cell Isolation Kit (Miletenyi). Клітини висівають у 90 мкл у кількості 50000 клітин/ямка у В-клітинне середовище (RPMI + 10% FBS + Penn/Strep + 50 мкМ bME + 5 мМ HEPES). Сполуку за винаходом розбавляють у В-клітинному середовищі 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 коктейлю для стимуляції В-клітин, що містить або 10 мкг/мл LPS, або 5 мкг/мл F(ab')₂ осла до IgM миші плюс 2 нг/мл рекомбінантного мишачого IL4 у В-клітинному середовищі. Планшети інкубують протягом 72 годин при 37°C і 5% CO₂. Об'єм 15 мкл реактиву Alamar Blue додають до кожної ямки, і планшети інкубують протягом 5 годин при 37°C і 5% CO₂. Флуоресценцію Alamar Blue зчитують при 560Ex/590Em, і величини IC_{50} або EC_{50} обчислюють, використовуючи GraphPad Prism 5.

Приклад 226: тест проліферації пухлинної клітинної лінії

Здатність однієї або більше сполук за винаходом інгібувати проліферацію пухлинної клітинної лінії може бути визначена відповідно до стандартних процедур, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, може бути виконаний тест проліферації клітин *in vitro* для вимірювання метаболічної активності живих клітин. Тест проводять на планшеті для мікротитрування з 96 ямками, використовуючи відновлення Alamar Blue. Людські пухлинні клітинні лінії одержували з ATCC (наприклад, MCF7, MG U-87, MDA-MB-468, PC-3), вирощували до злиття в колбах T75, обробляли 0,25% трипсину, промивали онократно середовищем для пухлинних клітин (DMEM + 10% FBS) і висівали в 90 мкл у кількості 5000 клітин/ямка в середовищі для пухлинних клітин. Сполуку за винаходом розбавляли середовищем для пухлинних клітин і додавали в об'ємі 10 мкл. Планшети інкубували протягом 72 годин при 37°C і 5% CO₂. Об'єм 10 мкл реактиву Alamar Blue додавали до кожної ямки, і планшети інкубували протягом 3 годин при 37°C і 5% CO₂. Флуоресценцію Alamar Blue зчитують при 560Ex/590Em, і величини IC_{50} обчислювали, використовуючи GraphPad Prism 5.

Приклад 227: Протипухлинна активність *in vivo*

Сполуки, описані тут, можуть бути оцінені в групі людських і мишачих моделей пухлини.

Рефрактерні до паклітакселу моделі пухлини

1. Клінічно отримана модель раку яєчника.

Цю модель пухлини одержують від біопсії пухлини пацієнта з раком яєчника. Біопсію пухлини беруть від пацієнта. Сполуки, описані тут, вводять голим мишам, що несуть штучно вирощені пухлини, використовуючи схему кожні 2 дні × 5.

2. Ксенотрансплантат раку яєчника людини A2780Tax (мутований тубулін).

A2780Tax являє собою резистентну до паклітакселу модель раку яєчника людини. Її одержують із сензитивної батьківської лінії A2780 шляхом спільної інкубації клітин з паклітакселом і верапамілом, MDR-перетворювальним агентом. Було показано, що її механізм резистентності є не зв'язаним з MDR і приписується мутації в генетичному коді білка бета-тубуліну. Сполуки, описані тут, можуть бути введені мишам, що несуть штучно вирощені пухлини, з використанням схеми кожні 2 дні × 5.

3. Ксенотрансплантат Раку Товстої кишки Людини HCT116/VM46 (із множинною лікарською резистентністю).

HCT116/VM46 являє собою MDR-резистентний рак товстої кишки, що розвивається із сензитивної батьківської лінії HCT116. *In vivo*, вирощений у голих мишей, HCT116/VM46 продемонстрував високу резистентність до паклітакселу. Сполуки, описані тут, можуть бути введені мишам, що несуть штучно вирощені пухлини, з використанням схеми кожні 2 дні × 5.

4. M5076 мишача модель саркоми

M5076 являє собою фібросаркому миші, яка є іманентно рефрактерною до паклітакселу *in vivo*. Сполуки, описані тут, можуть бути введені мишам, що несуть штучно вирощені пухлини, з використанням схеми кожні 2 дні × 5.

Одна або більше сполук за винаходом можуть використовуватися в комбінації з іншими терапевтичними агентами *in vivo* у лікарсько-резистентних людських ксенотрансплантатах раку товстої кишки HCT/VM46 або будь-якої іншої моделі, відомої в даній галузі техніки, включаючи описані тут.

В одному аспекті сполуки за винаходом можуть бути оцінені в наступних моделях відповідно до способів, відомих у даній галузі техніки. Дозування і схема введення можуть варіювати залежно від моделі. Результати можуть бути оцінені з тими із селективних інгібіторів дельта і комбінацій інгібіторів дельта і гамма, і/або з антитілами, що блокують специфічні інгібуючі рецептори.

Моделі підшлункової залози

Моделі KPC являє собою трансгенну мишачу модель протокової аденокарциноми підшлункової залози (PDA), у якій спостерігається умовна експресія обох мутантних алелів Kras12D і p53R172H у клітинах підшлункової залози. Пухлини розвиваються спонтанно в цієї миші протягом 3 - 6 місяців і можуть використовуватися для вивчення профілактичної, а також терапевтичної ефективності нових агентів. Клітини від цих пухлин KPC можуть також бути адаптивно перенесені ізогенним гібридним мишам B6.129 з одержанням моделі з більш коротким латентним періодом чекання, що дозволяє синхронно одержати велику кількість тварин з пухлинами. Див., наприклад, Cancer Cell 7:468 (2005).

Моделі Pan02: мишача клітинна лінія аденокарциноми підшлункової залози Pan02 є неметастатичною лінією пухлини, ізогенною до C57BL/6. Вона може бути вивчена після підшкірної ін'єкції в бік, або ортотопічно після ін'єкції безпосередньо в підшлункову залозу. Див., наприклад, Cancer Res. 44: 717-726 (1984).

Моделі легені

Моделі аденокарциноми легень Льюїс LLC: клітини LLC одержували з безпосередньої пухлини легені від миші C57BL/6, і вона може бути вивчена як підшкірна пухлина, коли їх вводять у бік, або як ортотопічна пухлина, якщо їх вводять внутрішньовенно, після чого пухлина локалізується в легені.

Клітини LLC були також модифіковані таким чином, щоб експресувати пептид овальбуміну (клітини LL2-OVA). Використання цих клітин, або після підшкірної, або після внутрішньовенної ін'єкції, забезпечує простежування OVA-специфічних CD8⁺ лімфоцитів і вимірювання ефектів терапії на адаптивну імунну відповідь проти пухлини. Див., наприклад, Science 330:827 (2010).

Моделі молочної залози

Рак молочної залози 4T1 являє собою трансплантовану пухлинну клітинну лінію, яка росте в ізогенних мишей BALB/c. Він є високо онкогенним і інвазивним і, на відміну від більшості моделей пухлини, може спонтанно метастазувати від первинної пухлини в молочній залозі до множинних віддалених місць, включаючи лімфатичні вузли, кров, печінку, легеню, мозок і кістку. Див., наприклад, Current Protocols in Immunology Unit 20.2 (2000).

Моделі лімфоми

EL4 являє собою тимому C57BL/6 T, і EG7 є OVA-експресуючим субклоном EL4. Парентеральна лінія EL4 була модифікована для конститутивної експресії люциферази, що забезпечує неінвазивне відображення росту пухлини по всьому тілу тварини з використанням платформи відображення Xenogen.

Моделі меланому

Клітини мишачої меланому B16 є сингенними з мишами C57BL/6 і можуть бути вивчені після підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції. Розміщення в будь-якому місці приводить до метастазів у легеню й інші органи. Ця модель була екстенсивно вивчена з погляду ролі, яку інгібуючі рецептори відіграють у протипухлинній імунній відповіді. Див., наприклад, PNAS 107:4275 (2010).

Приклад 228: тест мікросомальної стабільності

Стабільність однієї або більше сполук за винаходом визначають відповідно до стандартних процедур, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, стабільність однієї або більше сполук за винаходом встановлюють у тесті *in vitro*. Наприклад, відомий *in vitro* тест мікросомальної стабільності, який дозволяє виміряти стабільність однієї або більше сполук за винаходом шляхом реакції з мишачими, щурячими або людськими мікросомами печінки. Реакцію мікросоми зі сполуками здійснюють у пробірці Еппендорфа на 1,5 мл. Кожна пробірка містить 0,1 мкл 10,0 мг/мл NADPH; 75 мкл 20,0 мг/мл мишачої, щурячої або людської мікросоми печінки; 0,4 мкл 0,2 М фосфатні буфери і 425 мкл dd₂O. Пробірка з негативним контролем (без NADPH) містить 75 мкл 20,0 мг/мл мишачої, щурячої або людської мікросоми печінки; 0,4 мкл 0,2 М фосфатні буфери і 525 мкл dd₂O. Реакцію ініціюють, додаючи 1,0 мкл 10,0 мМ тестованої сполуки. Реакційні пробірки інкубують при 37°C. 100 мкл зразка збирають у нову пробірку Еппендорфа,

що містить 300 мкл холодного метанолу, у 0, 5, 10, 15, 30 і 60 хвилин реакції. Зразки центрифугують при 15000 об/хв, щоб видалити білок. Супернатант центрифугованого зразка переносять у нову пробірку. Концентрацію стабільної сполуки після реакції з мікросомою у супернатанті вимірюють Рідинною хроматографією / Мас-спектрометрією (LCM).

5 Приклад 229: тест плазмової стабільності

Стабільність однієї або більше сполук за винаходом в плазмі визначають відповідно до стандартних процедур, відомих у даній галузі техніки. Див., наприклад, Rapid Commun. Mass Spectrom., 10: 1019-1026. Наступною процедурою є тест ВЕРХ-MS/MS з використанням людської плазми; інші види, включаючи мавпу, собаку, щура і мишу, також доступні. Заморожену оброблену гепарином людську плазму відморожують у ванні з холодною водою і центрифугують протягом 10 хвилин при 2000 об/хв при 4°C до використання. Сполуку за винаходом додають зі сток-розчину 400 мкм до аліквоти попередньо підігрітої плазми, одержуючи кінцевий об'єм тесту 400 мкл (або 800 мкл для визначення періоду напівжиття), що містить 5 мкм тестованої сполуки і 0,5% ДМСО. Реакційні суміші інкубують, при збовтуванні, протягом 0 хвилин і 60 хвилин при 37°C, або протягом 0, 15, 30, 45 і 60 хвилин при 37°C для визначення періоду напівжиття. Реакції зупиняють, переносячи 50 мкл інкубаційної суміші в 200 мкл крижаного ацетонітрилу, і змішують збовтуванням протягом 5 хвилин. Зразки центрифугують при 6000 × g протягом 15 хвилин при 4°C, і 120 мкл супернатанта видаляють у чисті пробірки. Зразки потім упарюють досуха і представляють для аналізу ВЕРХ-MS/MS.

20 В одному варіанті здійснення одну або декілька контрольних або референсних сполук (5 мкм) тестують одночасно з тестованими сполуками: одна сполука, пропоксикаїн, з низькою плазмовою стабільністю, і інша сполука, пропантелін, із проміжною плазмовою стабільністю.

Зразки відновлюють у суміші ацетонітрил/метанол/вода (1/1/2, об./об./об.) і аналізують (ОФ)ВЕРХ-MS/MS, використовуючи вибраний моніторинг реакції (SRM). Умови ВЕРХ складаються з бінарної помпи LC з автоматичною піпеткою, змішаного режиму, колонки C12, 2×20 мм і програми градієнта. Пікові області, що відповідають аналізованим зразкам, реєстрували ВЕРХ-MS/MS. Відношення батьківської сполуки, що залишається після 24 годин, відносно кількості, що залишається в нульовий момент часу, виражене у вигляді відсотка, указували як хімічну стабільність. У випадку визначення періоду напівжиття період напівжиття оцінювали від нахилу початкового лінійного діапазону логарифмічної кривої сполуки, що залишилася (%), проти часу, маючи на увазі кінетику першого порядку.

30 Приклад 230: кіназні сигнали в крові

Трансдукцію сигналів PI3K/Akt/mTOR вимірювали в клітинах крові, використовуючи метод phosflow (Methods Enzymol. (2007) 434:131-54). Цей спосіб по своїй природі є тестом з єдиною клітиною, так, щоб могла бути виявлена клітинна гетерогенність, а не середні значення по популяції. Це дозволяє конкурентно розрізняти стани трансдукції сигналів у різних популяціях, визначених іншими маркерами. Phosflow також є високо кількісний. Для тестування ефектів однієї або більше сполук за винаходом нефракціоновані спленоцити або моноклеарні клітини периферичної крові стимулюють анти-CD3, щоб ініціювати трансдукцію сигналів Т-клітинного рецептора. Клітини потім фіксують і забарвлюють для виявлення поверхневих маркерів і внутрішньоклітинних фосфопротеїнів. Інгібітори за винаходом інгібують анти-CD3-опосередковане фосфорилювання Akt-S473 і S6, тоді як рапаміцин інгібує фосфорилювання S6 і збільшує фосфорилювання Akt в умовах тестування.

45 Точно так само аліквоти цільної крові інкубують протягом 15 хвилин з носієм (наприклад, 0,1% ДМСО) або інгібіторами кінази в різних концентраціях, перед додаванням стимулів для перехресного зв'язування Т-клітинного рецептора (TCR) (анти-CD3 із вторинним антитілом) або В-клітинного рецептора (BCR), використовуючи легкий ланцюг антитіла анти-каппа (фрагменти Fab'2). Приблизно через 5 і 15 хвилин зразки фіксують (наприклад, холодним 4%-м параформальдегідом) і використовують для phosflow. Поверхневе фарбування використовують, щоб відрізнити Т- і В-клітини, використовуючи антитіла, спрямовані до поверхневих маркерів клітин, які відомі в даній галузі техніки. Рівень фосфорилювання субстратів кінази, таких як Akt і S6, потім вимірюють, інкубуючи фіксовані клітини з міченими антитілами, визначеними для фосфорильованих ізоформ цих білків. Популяцію клітин потім аналізують цитометрією у потоці.

50 Приклад 231: тест формування колонії

55 Мишачі клітини кісткового мозку, свіжотрансформовані ретровірусом p190 BCR-Abl (які називаються тут p190 трансдукованими клітинами), висівали в присутності різних комбінацій лікарських засобів у середовищі M3630 метилцелюлози протягом приблизно 7 днів з рекомбінантним людським IL-7 приблизно в 30%-ій сироватці, і число сформованих колоній підраховували візуальним дослідженням під мікроскопом.

Альтернативно, людські мононуклеарні клітини периферичної крові одержували від позитивних (Ph+) і негативних (Ph-) відносно Філадельфійської хромосоми пацієнтів після первинного діагнозу або рецидиву. Живі клітини ізолювали і збагачували попередниками CD19+CD34+ B-клітин. Після культивування рідкої культури протягом ночі, клітини висівали в methocult GF+ H4435 (Stem Cell Technologies), доповнене цитокінами (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ліганд Flt3 і еритропоетин) і різними концентраціями відомих хіміотерапевтичних агентів у комбінації зі сполуками згідно із даним розкриттям. Колонії підраховували мікроскопією через 12-14 днів. Цей спосіб може використовуватися для перевірки адитивної або синергічної активності.

Приклад 232: in vivo ефект інгібіторів кінази на лейкозні клітини

Мишей-реципієнтів жіночої статі летально опромінювали за допомогою γ джерела в двох дозах з інтервалом у приблизно 4 години приблизно 5 Гр кожний. Через приблизно 1 годину після другої дози опромінення, мишам вводили внутрішньовенно приблизно 1×10^6 лейкозних клітин (наприклад, Ph+ людські або мишачі клітини або p190 трансдуковані клітини кісткового мозку). Ці клітини вводили разом з радіопротективною дозою приблизно 5×10^6 нормальних клітин кісткового мозку від 3-5-тижневих донорських мишей. Реципієнтам давали антибіотики у воді і щодня моніторили. Мишей, які захворіли приблизно після 14 днів, піддавали евтаназії, і лімфоїдні органи одержували для аналізу. Лікування інгібітором кінази починали приблизно через 10 днів після ін'єкції лейкозних клітин і продовжували щодня, поки миші або не захворювали максимум протягом приблизно 35 посттрансплантаційних днів. Інгібітори вводили пероральним лаважем.

Клітини периферичної крові збирали приблизно в день 10 (попередня обробка) і після евтаназії (постобробка), зв'язували з міченими антитілами анти-hCD4 і підраховували цитометрією у потоці. Цей спосіб може використовуватися для того, щоб продемонструвати, що синергічний ефект однієї або більше сполук за винаходом в комбінації з відомими хіміотерапевтичними агентами може зменшити кількість лейкозних кров'яних тілець у порівнянні з лікуванням відомими хіміотерапевтичними агентами (наприклад, Gleevec) індивідуально в умовах тесту.

Приклад 233: лікування мишей у моделі вовчака

Миші, у яких відсутній інгібуючий рецептор Fc γ RIIb, який опонує сигналам PI3K у B-клітинах, захворюють вовчаком з високою пенетрантністю. Мишей з нокаутом по Fc γ RIIb (P2KO, Jackson Labs) вважають дійсною моделлю людського захворювання, оскільки деякі пацієнти з вовчаком демонструють знижену експресію або функцію Fc γ RIIb (S. Bolland and J.V. Ravtech 2000. Immunity 12:277-285).

У мишей P2ДО розвивається подібне до вовчака захворювання з антинуклеарними антитілами, гломерулонефритом і протеїнурією у віці приблизно 4-6 місяців. Для цих експериментів аналог рапаміцину RAD001 (доступний від LC Laboratories) використовується як еталонна сполука і вводиться перорально. Ця сполука, як було показано, полегшує симптоми вовчака в моделі B6.Sle1z.Sle3z (T. Wu et al. J. Clin Invest. 117:2186-2196).

Миші NZB/W F1, які спонтанно захворюють системним аутоімунним захворюванням, є моделлю вовчака. Мишей лікують, починаючи з віку 20 тижнів для профілактичної моделі і з віку 23 тижня для терапевтичної моделі. Зразки крові і сечі одержують протягом періоду тестування і перевіряють на антинуклеарні антитіла (у розведеннях сироватки) або концентрацію білка (у сечі). Сироватку також перевіряють на анти-ssДНК і антитіла проти дволанцюжкової ДНК за допомогою ELISA. Гломерулонефрит оцінюють на ниркових секціях, забарвлених H&E, наприкінці дослідження, або результатом може бути виживання. Наприклад, інгібітор протеосоми бортезоміб є ефективним при блокуванні захворювання в моделі NZB/W як у профілактичній, так і в терапевтичній моделі зі скороченням продукції аутоантитіл, ниркового ушкодження і поліпшенням виживаності (Nature Medicine 14, 748-755 (2008)).

Мишей у моделі вовчака, таких як P2KO, BXSb або MLR/lpr, обробляють у віці приблизно 2 місяці протягом приблизно двох місяців. Мишам вводять дози: носій, RAD001 приблизно в кількості 10 мг/кг або сполуки за винаходом в кількості від приблизно 1 мг/кг до приблизно 500 мг/кг. Зразки крові і сечі одержують протягом періоду тестування і перевіряють на антинуклеарні антитіла (у розведеннях сироватки) або концентрацію білка (у сечі). Сироватку також перевіряють на анти-ssДНК і антитіла проти дволанцюжкової ДНК за допомогою ELISA. Тварин піддавали евтаназії в день 60, і тканини збирали для вимірювання маси селезінки і хвороби нирок. Гломерулонефрит оцінюють на ниркових секціях, забарвлених H&E. Інших тварин вивчали протягом приблизно двох місяців після припинення лікування, використовуючи ті ж самі результати.

Ця відома модель може використовуватися для того, щоб продемонструвати, що інгібітори кінази за винаходом можуть придушити або затримувати початок симптомів вовчака в мишей у моделі вовчака.

Приклад 234: тест трансплантації кісткового мозку в мишей

5 Мишей-реципієнтів жіночої статі летально опромінювали джерелом γ променів. Приблизно через 1 годину після дози опромінення, мишам вводили приблизно 1×10^6 лейкозних клітин з раннього пасажу p190 трансдукованої культури (наприклад, як описано в Cancer Genet Cytogenet. 2005 Aug; 161(1):51-6). Ці клітини вводили разом з радіопротективною дозою приблизно 5×10^6 нормальних клітин кісткового мозку від донорських мишей у віці 3-5.

10 Реципієнтам давали антибіотики у воді і щодня моніторили. Мишей, що захворіли приблизно після 14 днів, піддавали евтаназії, і лімфоїдні органи одержували для цитометрії в потоці і/або магнітного дослідження. Лікування починали в приблизно день 10 і продовжували щодня, поки миші не захворювали, або максимум протягом приблизно 35 посттрансплантаційних днів. Препарати вводили пероральним вигодовуванням (п/о). У пілотному експерименті визначали

15 дозу хіміотерапевтичного засобу, яка не є лікувальною, але затримує початок лейкозу приблизно на один тиждень або менше; контролі обробляли носієм або хіміотерапевтичним агентом, що раніше демонстрував затримку, але не виліковував лейкемогенез у цій моделі (наприклад, імаїніб приблизно в кількості 70 мг/кг два рази 3 на добу). Для першої фази використовують клітини p190, які експресують eGFP, і посмертний аналіз обмежений

20 перерахуванням відсотка лейкозних клітин у кістковому мозку, селезінці і лімфатичних вузлах (LN) за допомогою цитометрії в потоці. В другій фазі використовують клітини p190, які експресують безхвосту форму людських CD4, і посмертний аналіз включає магнітне сортування клітин hCD4+ із селезінки з наступним імуноблот-аналізом ключових реципієнтів сигналів: p Akt-T308 і S473; p6 і p4EBP-1. Як контролі для детекції імуноблотингом, сортовані клітини інкубують

25 у присутності або під час відсутності інгібіторів кінази згідно з даним розкриттям до лізису. У разі потреби, «phosflow» використовується для детекції p Akt-S473 і p6-S235/236 у клітинах hCD4-сигнальних без попередньої сортування. Ці сигнальні дослідження особливо корисні, якщо, наприклад, оброблені лікарським засобом миші не захворіли клінічним лейкозом у момент часу 35 днів. Вибудовують графік виживання Kaplan-Meier, і статистичний аналіз проводять

30 відповідно до способів, відомих у даній галузі техніки. Результати клітин p190 аналізують окремо, а також кумулятивно.

Зразки периферичної крові (100-200 мкл) одержують щотижня від усіх мишей, починаючи в день 10 безпосередньо перед початком лікування. Плазма використовується для вимірювання концентрацій лікарського засобу, і клітини аналізують відносно маркерів лейкозу (eGFP або hCD4) і сигнальних біомаркерів, як описано тут.

35

Цей загальний тест, відомий у даній галузі техніки, може використовуватися для того, щоб продемонструвати, що ефективні терапевтичні дози сполук за винаходом можуть використовуватися для інгібування проліферації лейкозних клітин.

Приклад 235: тест ангіогенезу на вставці матригелю

40 Матригель, що містить тестовані сполуки, вводили підшкірно або інтраокулярно, де він твердне, утворюючи вставку. Вставку рекуперують через 7-21 день у тварини і досліджують гістологічно, щоб визначити ступінь, у якому кровоносні судини ввійшли в нього. Ангіогенез вимірюють шляхом визначення кількості судин у гістологічних зрізах. Альтернативно, флуоресцентне вимірювання об'єму плазми здійснюють, використовуючи флуоресцеїн ізотіоціанат (FITC)-мічений декстран 150. Очікується, що результати покажуть одну або більше

45 сполук за винаходом, що інгібують ангіогенез і, як у такий спосіб очікується, будуть корисні в лікуванні очних порушень, зв'язаних з аберантним ангіогенезом і/або проникністю судин.

Приклад 236: рогівковий тест ангіогенезу

У рогівці роблю кишеньку, і вставка, що містить ангіогенез-індукуючу сполуку (наприклад, VEGF, FGF або пухлинні клітини), при введенні в цю кишеньку, виявляє вростання нових судин від периферичної лімбальної судинної мережі. Матеріали уповільненого вивільнення, такі як ELVAX (етилен-вініловий співполімер) або Hydron, використовуються для введення ангіогенез-індукуючих речовин у рогівкову кишеньку. Альтернативно, використовується губчатий матеріал.

50

Ефект передбачуваних інгібіторів на локально індуковану (наприклад, губчатий імплантат) ангіогенну реакцію в рогівці (наприклад, FGF, VEGF або пухлинні клітини). Тестовану сполуку вводять перорально, системно або безпосередньо в око. Системне введення здійснюють болусним уливанням або, що ефективніше, за допомогою способу тривалого вивільнення, такого як імплантація осмотичних насосів, завантажених тестованим інгібітором. Введення в око здійснюють будь-яким зі способів, описаних тут, включаючи, але не обмежуючись ними очні

60 краплі, введення за допомогою топічного крему, емульсії або гелю, інтравітреальну ін'єкцію.

Судинну реакцію моніторять безпосереднім спостереженням протягом всього експерименту, використовуючи стереомікроскоп, у мишей. Точну візуалізацію рогівкової судинної мережі досягають уведенням міченого флуорохромом високомолекулярного декстрану. Визначення кількості здійснюють шляхом вимірювання області проникнення судин, прогресу судин до

ангіогенного стимулу протягом або часу, у випадку флюоресценції, аналізом гістограми або підрахунком пікселів вище специфічного (шумового) порогу.

Результати можуть показати одна або більше сполук за винаходом, які інгібують ангіогенез, і таким чином, можуть бути корисними в лікуванні очних порушень, пов'язаних з аберантним ангіогенезом і/або проникністю судин.

Приклад 237: тест ангіогенезу на планшеті для мікротитрування

Тестовий планшет одержують, вміщуючи колаген на дно кожної ямки з 5-10 сфероїдами клітин на колагенову вставку, причому кожен сфероїд містить 400-500 клітин. Кожну вставку колагену покривають 1100 мкл середовища для збереження на ямку і зберігають для майбутнього використання (1-3 дні при 37°C, 5% CO₂). Планшет закривають кришкою. Тестовані сполуки розчиняють у 200 мкл тестового середовища, причому щонайменше одна ямка включає VEGF і слугить позитивним контролем, і щонайменше одна ямка не містить VEGF або тестованої сполуки і використовується як негативний контроль. Тестовий планшет видаляють з інкубатора, і середовище для збереження ретельно видаляють піпеткою. Тестове середовище, що містить тестовані сполуки, наносять піпеткою на колагенову вставку. Вставку вміщують у зволожений інкубатор (37°C, 5% CO₂) на 24-48 годин. Ангіогенез визначають кількісно, підраховуючи число зачатків, вимірюючи середню довжину зачатка або визначаючи кумулятивну довжину зачатка. Тест може бути збережений для більш пізнього аналізу з видаленням середовища для кількісного визначення, додаванням 1 мл 10%-го параформальдегіду в Hanks BSS на ямку і підтримуючи при 4°C. Результати, як очікують, визначають сполуки, що інгібують ангіогенез у різних тестованих типах клітин, включаючи клітини очного походження.

Приклад 238: Використання комбінації PI3K- δ інгібіторів і агентів, що інгібують продукцію або активність IgE

Сполуки за винаходом можуть демонструвати синергічну або адитивну ефективність при введенні в комбінації з агентами, які інгібують продукцію або активність IgE. Агенти, які інгібують продукцію IgE, включають, наприклад, один або більше TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенілацетамід)бензойну кислоту, рапаміцин, аналоги рапаміцину (тобто, рапалоги), інгібітори TORC1, інгібітори TORC2 і будь-які інші сполуки, які інгібують mTORC1 і mTORC2. Агенти, які інгібують активність IgE, включають, наприклад, антитіла анти-IgE, такі як омалізумаб і TNX-901.

Одна або більше сполук за винаходом, здатних інгібувати PI3K- δ , можуть бути ефективним у лікуванні аутоімунних порушень і запальних захворювань (AIRD), наприклад, ревматоїдного артриту. Якщо яка-небудь зі сполук викликає небажаний рівень продукції IgE, можна вводити її в комбінації з агентом, що інгібує продукцію IgE або активність IgE. Крім того, введення інгібіторів PI3K- δ або PI3K- δ/γ , як описано тут, у комбінації з інгібіторами mTOR може також демонструвати синергізм за рахунок посиленого інгібування шляху PI3K. Різні in vivo і in vitro моделі можуть використовуватися для визначення ефекту такого комбінованого лікування на AIRD, включаючи, але не обмежуючись ними: (a) in vitro В-клітинний тест продукції антитіл, (b) in vivo тест TNP і (c) колагеніндуковану модель артриту на гризунах.

(a) В-клітинний тест

Мишей піддавали етаназії, і селезінки видаляли і диспергували через нейлонову сітку, щоб одержати суспензію окремих клітин. Спленоцити промивали (після видалення еритроцитів осмотичним шоком) і інкубували з кон'югованими з анти-CD43 і анти-Mac-1 антитілами мікронамистинами (Miltenyi Biotec). Зв'язані намистинами клітини відділяли від незв'язаних клітин, використовуючи магнітний сортувальник клітин. Намагнічена колонка затримує небажані клітини, і інші В-клітини збирають фільтрацією. Очищені В-клітини стимулюють ліпополісахаридом або антитілом анти-CD40 і інтерлейкіном 4. Стимульовані В-клітини обробляють одним тільки або носієм інгібіторами PI3K- δ , як описано тут, з і без mTOR інгібіторів, таких як рапаміцин, рапалоги або інгібітори mTORC1/C2. Очікується, що результати покажуть, які в присутності інгібіторів mTOR (наприклад, рапаміцину) при їхньому використанні індивідуально, який-небудь істотний ефект на відповідь IgE і IgG відсутній або є незначним. Однак у присутності інгібіторів PI3K- δ і mTOR, В-клітини, як очікується, покажуть знижену відповідь IgG у порівнянні з В-клітинами, обробленими одним тільки носієм, і В-клітини, як очікується, покажуть знижену відповідь IgE у порівнянні з відповіддю В-клітин, оброблених одними тільки інгібіторами PI3K- δ .

(b) Тест TNP

Мишей імунізують з TNP-Ficoll або TNP-KHL і обробляють: носієм, інгібітором PI3K- δ , інгібітором mTOR, наприклад, рапаміцином, або інгібітором PI3K- δ у комбінації з інгібітором mTOR, таким як рапаміцин. Антиспецифічний сироватковий IgE вимірюють за допомогою ELISA, використовуючи покриті TNP-BSA планшети і ізотипспецифічні мічені антитіла. Очікується, що миші, оброблені одним тільки інгібітором mTOR, показують мінімальний істотний ефект на антиспецифічну відповідь IgG3 і відсутність статистично значимого посилення відповіді IgE у порівнянні з контролем, у якому використовують носій. Також очікується, що миші, оброблені як інгібітором PI3K- δ , так і інгібітором mTOR, показують зниження антиспецифічної відповіді IgG3 у порівнянні з мишами, обробленими одним тільки носієм. Крім того, миші, оброблені як інгібітором PI3K- δ , так і інгібітором mTOR, показують зниження відповіді IgE у порівнянні з мишами, обробленими одним тільки інгібітором PI3K- δ .

(c) Колаген-індукована модель артриту в щурів

Самиць щурів Lewis анестезують і вводять ін'єкції колагену, які одержуються і вводяться, як описано раніше, у день 0. У день 6 тварин анестезують і вводять другу ін'єкцію колагену. Вимірювання нормальних (до захворювання) правих і лівих гомілковостопних суглобів проводять у день 9. У дні 10-11, як правило, з'являється артрит, і щурів рандомізують у контрольні групи. Рандомізацію здійснюють після того, як набряк гомілковостопного суглоба, ймовірно, встановлюється і є достовірні свідчення двостороннього захворювання.

Після того, як тварина вибрана для реєстрації в дослідженні, починають лікування. Тваринам дають носій, інгібітор PI3K- δ або інгібітор PI3K- δ у комбінації з рапаміцином. Дозування здійснюють у дні 1-6. Щурів зважують у дні 1-7 після розвитку артриту, і вимірювання щиколоток проводять щодня. Заключне зважування проводять у день 7, і тварин піддають евтаназії.

Комбіноване лікування з використанням сполуки, як описано тут, і рапаміцину може забезпечити більшу ефективність, ніж лікування одним тільки інгібітором PI3K- δ .

Приклад 239: модель гіперчутливості уповільненого типу

DTH індукують, сенсibiliзуючи 60 самців мишей BALB/c у день 0 і день 1 розчином 0,05% 2,4-динітрофторбензолу (DNFB) у 4:1 суміші ацетон/оливкова олія. Мишей м'яко фіксують, наносячи 20 мкл розчину на підшви задніх кінцівок кожної миші. Підшви задніх кінцівок мишей використовують, оскільки вони представляють анатомічне місце, яке може бути легко ізольоване і іммобілізоване без анестезії. У день 5, мишам вводять єдину дозу носія, сполуку за винаходом в дозі 10, 3, 1 або 0,3 мг/кг або дексаметазон у дозі 5 мг/кг пероральним згодовуванням. Через тридцять хвилин мишей анестезують, і розчин 0,25% DNFB у розчині 4:1 ацетон/оливкову олію вводять на ліву поверхню внутрішнього і зовнішнього вуха. Це нанесення закінчується індукцією набрякання в лівому вусі, і в цих умовах усі тварини відповідали на цю обробку набряканням вуха. Контрольний розчин носія 4:1 ацетон/оливкову олію вводять у праве внутрішнє і зовнішнє вухо. Через двадцять чотири години мишей анестезують, і вимірювання лівого і правого вуха проводять, використовуючи цифровий мікрометр. Розходження між цими двома вухами реєструють як кількісні показники набрякання, індукованого провокацією з використанням DNFB. Групи медикаментозного лікування порівнюють з носієм як контроль, щоб одержати відсоток скорочення набрякання вуха. Дексаметазон звичайно використовується як позитивний контроль, оскільки він має широку протизапальну активність.

Приклад 240: Пептидоглікан-полісахаридна модель подагри в щура

(a) Системна модель артриту

Всі ін'єкції проводять під анестезією. 60 самиць щурів Lewis (150-170) анестезують інгаляцією ізофлюрану, використовуючи апарат для анестезії дрібних тварин. Тварин вміщують в індукційну камеру, після чого анестезують доставкою 4-5% ізофлюрану в O₂ і потім утримують у цьому стані, використовуючи носовий конус на процедурному столі. Підтримуючий рівень ізофлюрану становить 1-2%. Тваринам внутрішньочеревинно (i.p.) вводять єдину ін'єкцію очищеного PG-PS 10S Група А, штам D58 (концентрація 25 мкг/м маси тіла), суспендованого в стерильному 0,85% сольовому розчині. Кожна тварина одержує загальний об'єм 500 мікролітрів, що вводиться в нижній лівий квадрант черевної порожнини з використанням шприца на 1 мілілітр із голкою калібру 23. Місце введення голки є критично важливим, щоб уникнути введення PG-PS 10S у шлунок або у сліпу кишку. Тварини є об'єктом безупинного спостереження до повного відновлення від анестезії і переміщення назад у клітку. Гостра реакція у вигляді різкого збільшення розмірів щиколотки, як правило на 20% вище норми, може досягти максимуму через 3-5 днів після ін'єкції. Лікування тестованими сполуками може здійснюватися PO, SC, IV або IP. Щурам вводять препарат не більше ніж два рази за 24-годинний відрізок часу. Лікування може початися в день 0 або будь-який день після цього до дня

30. Тварин зважують у дні 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і починають знову в день 12-30 або поки дослідження не закінчене. Діаметр лапи/щиколотки вимірюють цифровим штангенциркулем на лівій і правій стороні в день 0 до ін'єкції і знову в день 1, 2, 3, 4, 5, 6 і 7. У день 12, вимірювання починають знову і продовжують до дня 30. У цей час тварини можуть бути анестезовані ізофлюраном, як описано вище, і зразки периферичної крові можуть бути отримані з хвостової вени для оцінки рівнів сполук у крові, параметрів клінічної хімії або гематології. Тварин потім піддають евтаназії передозуванням вуглекислого газу. Торакотомія може бути проведена як засіб контролю загибелі.

(b) Моносуглобова модель артриту

Всі ін'єкції проводять під анестезією. 60 самиць щурів Lewis (150-170) анестезують інгаляцією ізофлюрану, використовуючи апарат для анестезії дрібних тварин. Тварин вміщують в індукційну камеру, після чого анестезують доставкою 4-5% ізофлюрану в O_2 і потім утримують у цьому стані, використовуючи носовий конус на процедурному столі. Підтримуючий рівень ізофлюрану становить 1-2%. Тваринам внутрішньосуглобово (i.a.), уводять єдину ін'єкцію очищеного PG-PS 100P Група А, штам D58 (концентрація 500 мкг/мл), суспендованого в стерильному 0,85% сольовому розчині. Кожен щур одержує загальний об'єм 10 мікролітрів, що вводиться в простір великогомілково-таранного суглоба з використанням шприца на 1 мілілітр із голкою калібру 27. Тварини є об'єктом безупинного спостереження до повного відновлення від анестезії і переміщення назад у клітку. Тварин, що відповідають через 2-3 дні різким збільшенням розмірів щиколотки, як правило на 20% вище норми при початковому вимірі перед i.a. ін'єкцією, включають у дослідження. У день 14, всі організми, що відповідають, анестезують, знову використовуючи процедуру, описану раніше. Тварини одержують внутрішньовенну (i.v.) ін'єкція PG-PS (концентрація 250 мкл/мл). Кожен щур одержує об'єм 400 мікролітрів, що вводяться повільно в бічну вену хвоста з використанням шприца на 1 мілілітр із голкою калібру 27. Початкові вимірювання щиколотки проводять до IV ін'єкції і продовжують протягом запалення або до дня 10. Лікуванням тестованими сполуками здійснюють PO, SC, IV або IP. Щурам уводять препарат не більше ніж два рази за 24-годинний відрізок часу. Лікування може початися в день 0 або будь-який день після цього до дня 24. Тварин зважують у дні 0, 1, 2, 3, 4, 5 і починають знову в день 14-24 або поки дослідження не закінчене. Діаметр лапи/щиколотки вимірюють цифровим штангенциркулем на лівій і правій стороні в день 0 до ін'єкції і знову в день 1, 2, 3, 4, 5, і починають знову в день 14-24 або поки дослідження не закінчене. У цей час тварини можуть бути анестезовані ізофлюраном, як описано вище, і зразки периферичної крові можуть бути отримані з хвостової вени для оцінки рівнів сполук у крові, параметрів клінічної хімії або гематології. Тварин потім піддають евтаназії передозуванням вуглекислого газу. Торакотомія може бути проведена як засіб контролю загибелі.

Приклад 241: Мишачі моделі астми

Ефективність сполуки за винаходом в лікуванні, профілактиці і/або контролі астми може бути оцінена з використанням звичайних тваринних моделей, включаючи різні моделі мишей, описані в, наприклад, Nials et al., Dis Model Mech. 1(4-5): 213-220 (2008).

(a) Моделі гострої провокації алергеном

Кілька моделей відомі в даній галузі техніки, і кожна з таких моделей може використовуватися. Хоча різні алергени можуть використовуватися, щоб викликати подібні до астми стани, принцип є тим самим для всіх способів. Коротко, подібні до астми стани індукують багаторазовим системним введенням алергену (наприклад, яйцеклітини, екстракти пилового кліща й екстракти таргана) у присутності ад'юванту, такого як гідроксид алюмінію. Альтернативно, може використовуватися система без ад'ювантів, але вона звичайно вимагає більшої кількості експозицій для досягнення бажаного рівня сенсibiliзації. Після індукції, тварини демонструють безліч ключових ознак клінічної астми, таких як: підвищені рівні IgE; запалення дихальних шляхів; гіперплазія келихоподібних клітин; епітеліальна гіпертрофія; AHR специфічні стимули; і ранню і пізню фази бронхоспазму. Потенційна ефективність сполуки в такий спосіб може бути оцінена шляхом визначення того, чи виявляється один або більш цих клінічних симптомів відвернений або пом'якшений.

(b) Моделі хронічної провокації алергеном

Моделі хронічної провокації алергеном мають на меті відтворити більше число ознак клінічної астми, таких як ремоделювання дихальних шляхів і персистуюча AHR, ніж моделі гострої провокації. Хоча алергени, подібні до використовуваної в моделях гострої провокації алергеном, можуть використовуватися в моделях хронічної провокації алергеном, тварин піддають повторному експонуванню дихальних шляхів до низьких рівнів алергену протягом максимум 12 тижнів. Після індукції, тварини демонструють множини ключових ознак людської астми, таких як: алергензалежна сенсibiliзація; TH_2 -залежне алергійне запалення, що

характеризується еозинофільним припливом у слизову оболонку дихальних шляхів; АНР; і ремоделювання дихальних шляхів, про яке свідчить гіперплазія келихоподібних клітин, епітеліальна гіпертрофія, субепітеліальний або перибронхіолярний фіброз. Потенційна ефективність сполуки в такий спосіб може бути оцінена шляхом визначення того, чи виявляється один або більше цих клінічних симптомів відвернений або пом'якшений.

Приклад 242: Моделі псоріазу

Ефективність сполуки за винаходом в лікуванні, профілактиці і/або контролі псоріазу можуть бути оцінені з використанням звичайних тваринних моделей, включаючи різні моделі тварин, описані в, наприклад, Boehncke et al., *Clinics in Dermatology*, 25: 596-605 (2007).

Наприклад, може бути використана модель миші, основана на адаптивному переносі $CD4^+CD45RB^{hi}$ Т-клітин, описана в Hong et al., *J. Immunol.*, 162: 7480-7491 (1999). Коротко, самиць мишей BALB/cBY (донор) і C.B.-17/Prkdc scid/scid (реципієнт) розміщували в середовищі без специфічних патогенів і використовували у віці від 6 до 8 тижнів. $CD4^+$ Т-клітини збагачували від спленоцитів BALB/cBy, використовуючи набір збагачення мишачих CD4. Клітини потім мітили PE-кон'югованими анти-CD4, FITC-кон'югованими анти-CD45RB і APC-кон'югованими анти-CD25 антитілами. Клітини сортували, використовуючи сортувальник клітин. Клітини $CD4^+CD45RB^{hi}CD25$ збирали. Клітини повторно суспендували в сольовому розчині, і 4×10^8 клітин/миша вводили внутрішньочеревинно мишам C.B.-17/Prkdc scid/scid. Мишам можна вводити LPS, цитокіни або антитіла в міру необхідності. Мишей перевіряють відносно зовнішніх ознак уражень шкіри два рази на тиждень. Після завершення, вуха, шкіра спини, лімфатичні вузли і селезінка можуть бути зібрані для подальших досліджень ex vivo.

Приклад 243: Моделі склеродермії

Ефективність сполуки в лікуванні склеродермії може бути перевірена з використанням моделі тварин. Прикладом моделі тварин є мишача модель склеродермії, індукованої повторними місцевими ін'єкціями блеоміцину («BLM»), описана, наприклад, у статті Yamamoto et al., *J Invest Dermatol* 112: 456-462 (1999), що цілком включена в даний опис шляхом посилання. Ця мишача модель забезпечує шкірний склероз, що близько нагадує системний склероз як гістологічно, так і біохімічно. Склеротичні зміни, що спостерігаються в цій моделі, включають, але не обмежені ними: потовщені і гомогенні клубки колагену і клітинні фільтрати; поступове збільшення числа тучних клітин; дегрануляція тучних клітин; підвищене вивільнення гістаміну; збільшення гідроксипроліну в шкірі; наявність антинуклеарних антитіл у сироватці; і сильна експресія мРНК трансформуючого фактора росту β -2. Тому ефективність сполуки в лікуванні склеродермії може бути оцінена шляхом контролю зменшення однієї або більше цих змін.

Коротко, наступні приклади процедур можуть використовуватися для одержання мишачої моделі склеродермії: які не містять специфічних патогенів миші BALB/C жіночої статі, і миші C3H у віці 6 тижнів, масою приблизно 20 г, купуються і утримуються при вільному доступі до їжі і води. BLM розчиняють у PBS у різних концентраціях і стерилізують фільтрацією. Аліквоти кожної концентрації BLM або PBS вводять підшкірно в голени спини мишей щодня протягом 1-4 тижнів за допомогою голки. Альтернативно, уведення мишам здійснюють через день.

Гістопатологічні і біохімічні зміни можуть бути оцінені з використанням будь-яких способів, що звичайно практикуються в даній галузі. Наприклад, гістопатологічні зміни можуть бути оцінені з використанням стандартного методу авідин-біотин пероксидази з моноклональним антитілом анти-L3T4, моноклональним антитілом анти-Lyt2, антитілом до гістіоцитів мишей, моноклональним антитілом до фактора стовбурових клітин, поліклональним антитілом до трансформуючого фактора росту- β і антитілом до декорину. Експресія цитокіну клітинних інфільтратів може бути оцінена за допомогою декількох антитіл до цитокіну. Рівень гідроксипроліну може бути оцінений за допомогою гідролізу частини шкіри соляною кислотою, нейтралізації гідроксидом натрію і колориметричної оцінки гідролятів при 560 нм із використанням п-диметиламінобензальдегіду. Стійкий до пепсину колаген може бути оцінений обробкою зразка колагену, витягнутого з тканин, від яких отримана біопсія, і аналізом шляхом електрофорезу в концентруючому поліакриламідному гелі. Тучні клітини можуть бути визначені толудіновим синіми, і клітини, що містять метакроматичні гранули, можуть бути підраховані під високим збільшенням за допомогою оптичного мікроскопа. Рівні сироватки різних цитокінів можуть бути оцінені твердофазним імуноферментним аналізом, і рівні мРНК цитокінів можуть бути оцінені полімеразною ланцюговою реакцією зі зворотною транскриптазою. Аутоантитіла в сироватці можуть бути детектовані з використанням 3T3 фібробластів як субстрату для скринінгу.

Приклад 244: Моделі міозиту

Ефективність сполуки в лікуванні міозиту (наприклад, дерматоміозиту) може бути перевірена з використанням моделей тварин, відомих у даній галузі техніки. Одним таким прикладом є собача модель сімейного дерматоміозиту, описана в Hargis et al., *AJP* 120(2): 323-325 (1985). Іншим прикладом є індукована міозином кролика мишача модель, описана в Phyanagi et al., *Arthritis & Rheumatism*, 60(10): 3118-3127 (2009).

Коротко, використовують 5-тижневих мишей SJL/J чоловічої статі. Очищений міозин зі скелетного м'яза кролика (6,6 мг/мл) емульгують з однаковою кількістю повного ад'юванта Фрейнда і 3,3 мг/мл *Mycobacterium butyricum*. Мишей неодноразово імунізують емульгованим міозином кролика. Як тільки міозит індукований, фільтрація запальних клітин і некротичні м'язові волокна повинні бути очевидними в цій моделі. У м'язах тварин CD4⁺ Т-клітини, головним чином, розташовані в перимізії, і CD8⁺ Т-клітини, головним чином, розташовані в ендомізії й оточують ненекротичні м'язові волокна. TNF α , IFN γ і перфорин регулюються позитивно, і молекула міжклітинної адгезії 1 у м'язах збільшується.

Щоб оцінити ефективність сполуки, після введення сполуки через відповідний шлях у вказаній дозі, мишей умертвляють і м'язові тканини збирають. М'язову тканину негайно заморожують в охолоджену ізопентані, попередньо охолоджену в рідкому азоті, і потім готують кріостатні зрізи. Зрізи забарвлюють гематоксиліном і еозином для підрахунку числа інфільтрованих клітин. Одержують три зрізи від кожної миші, і одержують мікрофотографії. Для імуногістохімічних аналізів кріостатні зрізи м'язів висушують і фіксують у холодному ацетоні при -20°C. Слайди повторно гідратують у PBS, і потім активність ендогенного пероксиду блокують інкубацією в 1%-му перексиді водню. Зрізи інкубують протягом ночі з щурячим моноклональним антитілом до CD4 миші, щурячим моноклональним антитілом до CD8 миші, щурячим моноклональним антитілом до F4/80 або миші нормальним IgG щура в розріджувачі для антитіла. Зразки промивають PBS і інкубують з біотин-кон'югованим антитілом кролика до IgG щура, попередньо обробленим 5%-ою нормальною сироваткою миші. Після промивання PBS зразки інкубують зі стрептавідин-пероксидазою хрому. Після промивання PBS діамінобензидин використовується для візуалізації.

Приклад 245: Моделі синдрому Шегрена

Ефективність сполуки в лікуванні синдрому Шегрена може бути перевірена з використанням моделей тварин, відомих в даній галузі техніки, наприклад, описаних у Chiorini et al., *Journal of Autoimmunity* 33: 190-196 (2009). Приклади включають: модель миші, що спонтанно розвилася в першого покоління гібридів мишей NZB, схрещених з мишами NZW (див., наприклад, Jonsson et al., *Clin Immunol Immunopathol* 42: 93-101 (1987)); модель миші, індукована внутріочеревинною ін'єкцією неповного ад'юванта Фрейнда (id; Deshmukh et al., *J Oral Pathol Med* 38: 42-27 (2009)); NOD модель миші, у якій фенотип Шегрена розвивається при специфічних генотипах (див., наприклад, Cha et al., *Arthritis Rheum* 46: 1390-1398 (2002); Kong et al., *Clin Exp Rheumatol* 16: 675-681 (1998); Podolin et al., *J Exp Med* 178: 793-803 (1993); і Rasooly et al., *Clin Immunol Immunopathol* 81: 287-292 (1996)); модель миші, що розвивається при безпосередній Irg мутації; модель миші, що розвивається в мишей з нокаутом Id3 (див., наприклад, Li et al., *Immunity* 21: 551-560 (2004)); модель миші, що розвивається в мишей з нокаутом PI3K (див., наприклад, Oak et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 16882-16887 (2006)); модель миші, що розвивається в суперекспресуючих BAFF трансгенних мишей (див., наприклад, Groom et al., *J Clin Invest* 109: 59-68 (2002)); модель миші, індукована ін'єкцією антигену Ro у мишей BALB/c (див., наприклад, Oh-Hora et al., *Nat. Immunol* 9: 432-443 (2008)); модель миші, індукована ін'єкцією вугільної ангідрази II (див., наприклад, Nishimori et al., *J Immunol* 154: 4865-4873 (1995)); модель миші, що розвивається в суперекспресуючих IL-14 трансгенних мишей (див., наприклад, Shen et al., *J Immunol* 177: 5676-5686 (2006)); і модель миші, що розвивається в IL-12-експресуючих трансгенних мишей (див., наприклад, McGrath-Morrow et al., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: L837-846 (2006)).

Приклад 246: Моделі захворювань, опосередковуваних імунним комплексом

Феномен Артюса являє собою імунну відповідь типу 3 на імунні комплекси, і таким чином, може бути механістичною моделлю, що підтримує терапевтичну гіпотезу для захворювань, опосередковуваних імунним комплексом, таких як ревматоїдний артрит, вовчак й інші аутоімунні захворювання. Наприклад, PI3K γ і δ дефіцитні миші можуть використовуватися як експериментальні моделі феномена Артюса і забезпечити оцінку терапевтичного потенціалу сполуки відносно лікування опосередковуваних імунним комплексом захворювань. Феномен Артюса може бути індукований з використанням наступних експериментальних процедур, як описано в Konrad et al., *Journal of Biological Chemistry* (2008 283(48): 33296-33303.

PI3K γ - і PI3K δ -дефіцитних мишей містять в умовах сухого бар'єра. Мишей анестезують кетаміном і ксилазином, і трахею канюлюють. Уводять відповідну кількість anti-OVA IgG Ab,

очищеного від G-білка, і відповідну кількість антигену OVA уводять внутрішньовенно. Для експериментів із блокуванням PI3K вортманін уводять ендотрахеально разом із уведенням anti-OVA IgG. Мишей умертвляють через 2-4 години після ініціювання запалення і проводять бажані оцінки, використовуючи способи, відомі в даній галузі техніки.

5 Приклад 247: PI3-кіназний тест Promega™

Тестовий набір Promega ADP-Glo Max (Кат. № V7002) використовували, щоб визначити величини IC₅₀ для α, β, δ і γ ізоформи людської кінази PI3 Класи I (Millipore). Зразки кінази (20 нМ α або δ, 40 нМ β або γ ізоформи) інкубували зі сполукою протягом 15 хвилин при кімнатній температурі в реакційному буфері (15 мМ HEPES pH 7,4, 20 мМ NaCl, 1 мМ EGTA, 0,02% Tween 20, 10 мМ MgCl₂, 0,2 мг/мл бичачих γ-глобулінів) з наступним додаванням суміші АТФ/диС8-PtdIns, одержуючи кінцеві концентрації 3 мМ АТФ і 500 мкм диС8-PtdIns. Реакційні суміші інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин з наступним додаванням 25 мкл стоп-реагенту. Після 40-хвилинної інкубації при кімнатній температурі додавали 50 мкл суміші для детекції Promega з наступною інкубацією протягом 1 години при кімнатній температурі. Планшети потім зчитували спектрофотометри для зчитування планшетів Envision у люмінесцентному режимі. Дані перетворювали в % інгібування, використовуючи наступне рівняння:

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

де S позначає люмінесценцію зразка, Pos позначає позитивний контроль без доданого PI3K, Neg позначає негативний контроль без доданої сполуки. Дані були потім отримані як % інгібування проти концентрації сполуки. Дані піддають логістичному рівнянню 34 параметрами, щоб визначити величини IC₅₀:

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

Деякі сполуки за винаходом тестували в PI3-кіназному тесті Promega, використовуючи процедури, як описано вище, щоб визначити величини IC₅₀ для α, β, δ і/або γ ізоформи. Величини IC₅₀ представлені в Таблиці 2.

30 Приклад 248: ізоформа-селективні клітинні тести

(a) PI3K-δ селективний тест

Здатність сполуки до селективного інгібування PI3K-δ можна оцінити, використовуючи клітини RAJI, тобто, В-лімфоцити, отримані від пацієнтів з лімфомою. Коротко, безсироваткові клітини RAJI стимулюють антилюдським IgM, у такий спосіб викликаючи трансдукцію сигналів через В-клітинні рецептори, як описано в, наприклад, He et al., Leukemia Research (2009) 33: 798-802. Трансдукція сигналів рецептора В-клітин важлива для активації, диференціювання і виживання В-клітин і деяких ракових утворень, які походять з В-клітин. Скорочення фосфо-AKT показує сполуки, що можуть інгібувати В-клітинну проліферацію і функцію при визначених захворюваннях. Контролюючи скорочення фосфо-AKT у стимульових клітинах RAJI (використовуючи, наприклад, фосфо-AKT антитіла), можна оцінити потенційну ефективність сполуки в селективному інгібуванні PI3Kδ.

Деякі сполуки за винаходом тестували в моделі клітин RAJI з використанням процедур, як описано вище. Величини IC₅₀ для фосфо-AKT представлені в Таблиці 2.

45 (b) PI3K-γ селективний тест

Здатність сполуки до селективного інгібування PI3K-γ можна оцінити, використовуючи макрофаги RAW264.7. Коротко, безсироваткові клітини RAW2647 стимулюються відомим агоністом GPCR C5a. Див., наприклад, Camps et al., Nature Medicine (2005) 11(9):936-943. Клітини можуть бути оброблені тестованими сполуками до, одночасно з або після стимуляції C5a. Клітини RAW 264.7 відповідають на фрагмент C5a комплементу за допомогою активації рецептора C5a, і рецептор C5a активує макрофаги і викликає міграцію клітин. Здатність тестованих сполук інгібувати C5a-опосередковане фосфорилування AKT указує на селективне інгібування PI3K-γ. Таким чином, контролюючи скорочення фосфо-AKT у стимульових клітинах

RAW264.7 (використовуючи, наприклад, фосфо-АКТ антитіла), можна оцінити потенційну ефективність сполуки в селективному інгібуванні PI3K γ .

Деякі сполуки за винаходом тестували в моделі клітин RAW264.7 з використанням процедур, як описано вище. Величини IC₅₀ для фосфо-АКТ представлені в Таблиці 2.

5 (c) PI3K- α селективний тест

Здатність сполуки до селективного інгібування PI3K- α можна оцінити, використовуючи клітини SKOV-3, тобто, людську клітинну лінію раку яєчника. Коротко, клітини SKOV-3, у яких мутант PI3K α є конститутивно активним, можуть бути оброблені тестованими сполуками. Здатність тестованих сполук інгібувати фосфорилювання АКТ у клітинах SKOV-3 тому вказує на селективне інгібування PI3K α . Таким чином, контролюючи скорочення фосфо-АКТ у клітинах SKOV-3 (використовуючи, наприклад, фосфо-АКТ антитіла), можна оцінити потенційну ефективність сполуки в селективному інгібуванні PI3K α .

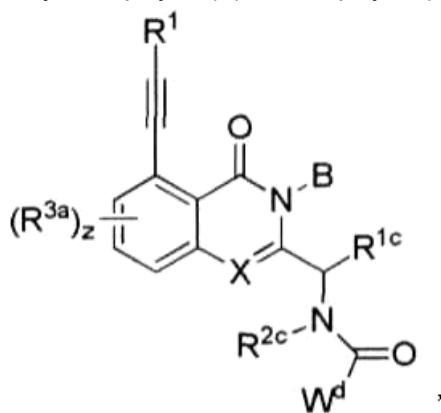
(d) PI3K- β селективний тест

Здатність сполуки до селективного інгібування PI3K- β можна оцінити, використовуючи клітини 786-О, тобто, людську клітинну лінію раку нирок. Коротко, 786-О клітини, у яких PI3K β є конститутивно активним, можуть бути оброблені тестованими сполуками. Здатність тестованих сполук інгібувати фосфорилювання АКТ у клітинах 786-О тому вказує на селективне інгібування PI3K β . Таким чином, контролюючи скорочення фосфо-АКТ у клітинах 786-О (використовуючи, наприклад, фосфо-АКТ антитіла), можна оцінити потенційну ефективність сполуки в селективному інгібуванні PI3K β .

Даний винахід не повинний бути обмежений в обсязі окремими варіантами здійснення, описаними тут. Дійсно, різні модифікації винаходу на додаток до описаного тут будуть очевидними для фахівця з попереднього опису і супровідних фігур. Такі модифікації знаходяться в рамках прикладеної формули винаходу. Тут процитовані різні публікації, патенти і заявки на патент, дані яких повністю включені в даний опис за допомогою посилань.

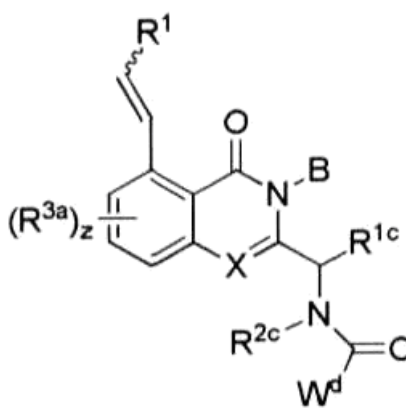
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I'') або Формули (A''):



Формула (I'')

або



Формула (A'')

в яких:

R¹ означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³ або -CONR⁴R⁵;

z = 0, 1, 2, або 3;

кожний випадок R^{3a} незалежно означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, галоген, ціано, аміно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

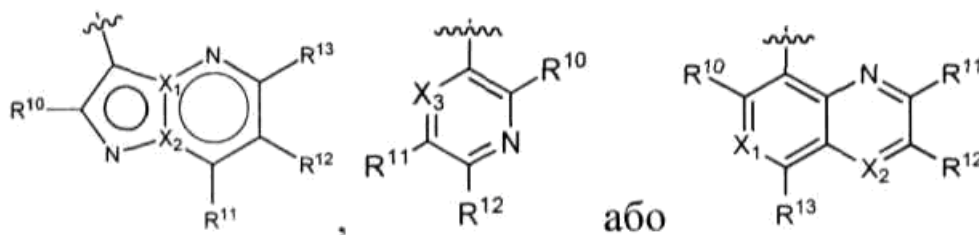
B означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -COR², -COOR³, -CONR⁴R⁵ або -Si(R⁶)₃;

причому R², R³, R⁴, R⁵ і R⁶ означають, кожний незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

R^{1c} означає водень, алкіл, алкеніл або алкініл;

R^{2c} означає водень, алкіл, алкеніл або алкініл;

W^d означає



В яких:

X_1 , X_2 і X_3 означають, кожний незалежно, С, CR^{13} або N; і R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} означають, кожний незалежно, водень, алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, алкокси, гетероциклілокси, амід, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл, сульфонамід, галоген, ціано, гідроксил, нітро, фосфат, карбамід, карбонат або $NR'R''$, причому R' і R'' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу;

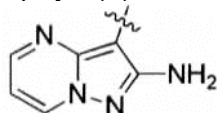
X означає CR^{1a} або N;

причому R^{1a} означає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN;

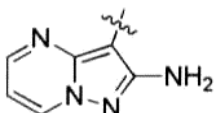
причому кожний алкіл, алкеніл або алкініл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу), $S(O)_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

причому кожний циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу) або $S(O)_2$ (алкілу);

причому в Формулі (I''), коли X означає CH, В означає незаміщений феніл, і

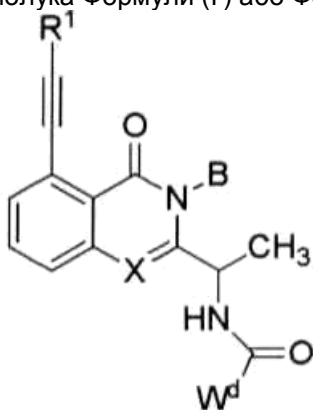


W^d означає , тоді R^1 не означає водень, метил, $(CH_2)NH_2$ або $(CH_2)_2NH_2$; причому в Формулі (A''), коли X означає CH, В означає незаміщений феніл, і

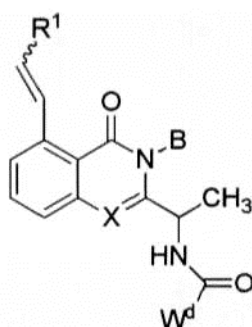


W^d означає , тоді R^1 не означає феніл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука Формули (I') або Формули (A'):



Формула (I')



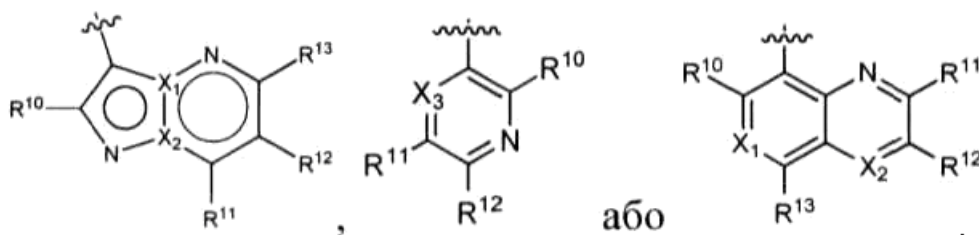
Формула (A'),

В яких:

R^1 означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, - COR^2 , - $COOR^3$ або - $CONR^4R^5$;

В означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, - COR^2 , - $COOR^3$, - $CONR^4R^5$ або - $Si(R^6)_3$;

причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 означають, кожний незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;
 W^d означає



5 в яких:

X_1 , X_2 і X_3 означають, кожний незалежно, C, CR^{13} або N; і

R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} означають, кожний незалежно, водень, алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, алкокси, гетероцикліокси, амід, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл, сульфонамід, галоген, ціано, гідроксил, нітро, фосфат, карбамід, карбонат або $NR'R''$, причому R' і R'' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу; і

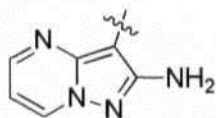
X означає CR^{1a} або N;

причому R^{1a} означає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN;

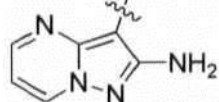
причому кожний алкіл, алкеніл або алкініл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу), $S(O)_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

причому кожний циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, $S(O)$ (алкілу) або $S(O)_2$ (алкілу);

причому в Формулі (I'), коли X означає CH, В означає незаміщений феніл, і

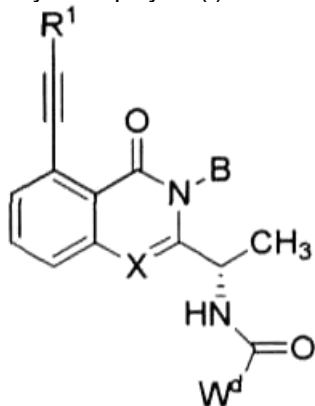


W^d означає , тоді R^1 не означає водень, метил, $(CH_2)NH_2$ або $(CH_2)_2NH_2$;
 причому в Формулі (A'), коли X означає CH, В означає незаміщений феніл, і

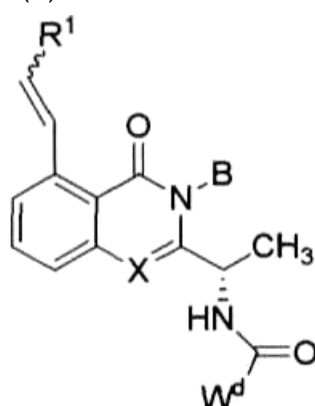


25 W^d означає , тоді R^1 не означає феніл;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука Формули (I) або Формули (A):



Формула (I)



Формула (A)

або

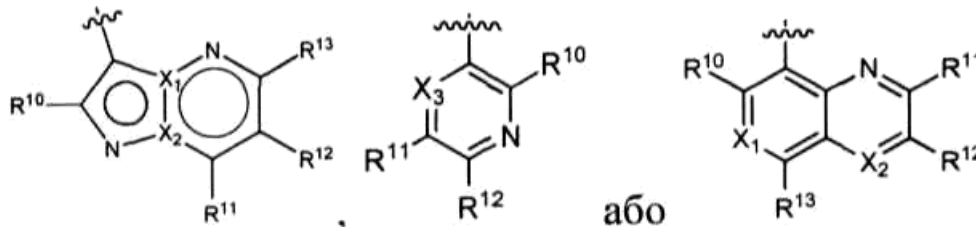
в яких:

R^1 означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, - COR^2 , - $COOR^3$ або - $CONR^4R^5$;

B означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, - COR^2 , - $COOR^3$, - $CONR^4R^5$ або - $Si(R^6)_3$;

5 причому R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 означають, кожний незалежно, водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

W^d означає



в яких:

10 X_1 , X_2 і X_3 означають, кожний незалежно, C, CR^{13} або N; і

R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} означають, кожний незалежно, водень, алкіл, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, алкокси, гетероциклокси, амід, аміно, ацил, ацилокси, алкоксикарбоніл, сульфонамід, галоген, ціано, гідроксил, нітро, фосфат, карбамід, карбонат або $NR'R''$, причому R' і R'' разом з азотом, до

15 якого вони приєднані, утворюють циклічну групу; і

X означає CR^{1a} або N;

причому R^{1a} означає водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл або CN;

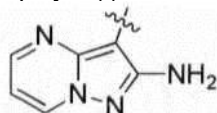
причому кожний алкіл, алкеніл або алкініл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, алкокси, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу),

20 COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкілу), CON (алкіл) $_2$, S(O)(алкілу), S(O) $_2$ (алкілу), циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу або гетероарилу;

причому кожний циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, OH, алкокси, оксо, NH_2 , NH (алкілу), N (алкіл) $_2$, COH, CO(алкілу), COOH, COO(алкілу), $CONH_2$, $CONH$ (алкіл),

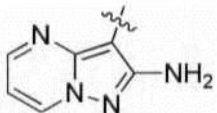
25 CON (алкіл) $_2$, S(O)(алкілу) або S(O) $_2$ (алкілу);

причому в Формулі (I), коли X означає CH, B означає незаміщений феніл, і



W^d означає , тоді R^1 не означає водень, метил, $(CH_2)NH_2$ або $(CH_2)_2NH_2$;

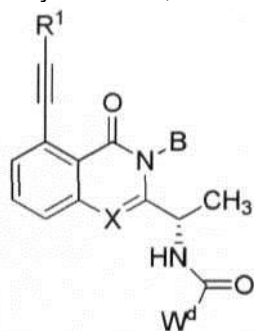
причому в Формулі (A), коли X означає CH, B означає незаміщений феніл, і



W^d означає , тоді R^1 не означає феніл;

30 або її фармацевтично прийнятна сіль.

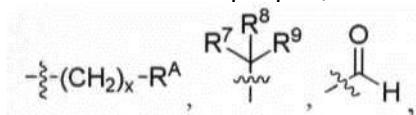
4. Сполука за п. 3, яка являє собою сполуку Формули (I):



Формула (I),

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій R^1 означає розгалужений алкіл, 5- або 6-членний арил, 5- або 6-членний гетероарил, 5- або 6-членний циклоалкіл або 5-6-членний гетероциклоалкіл,



циклопропіл або метил,

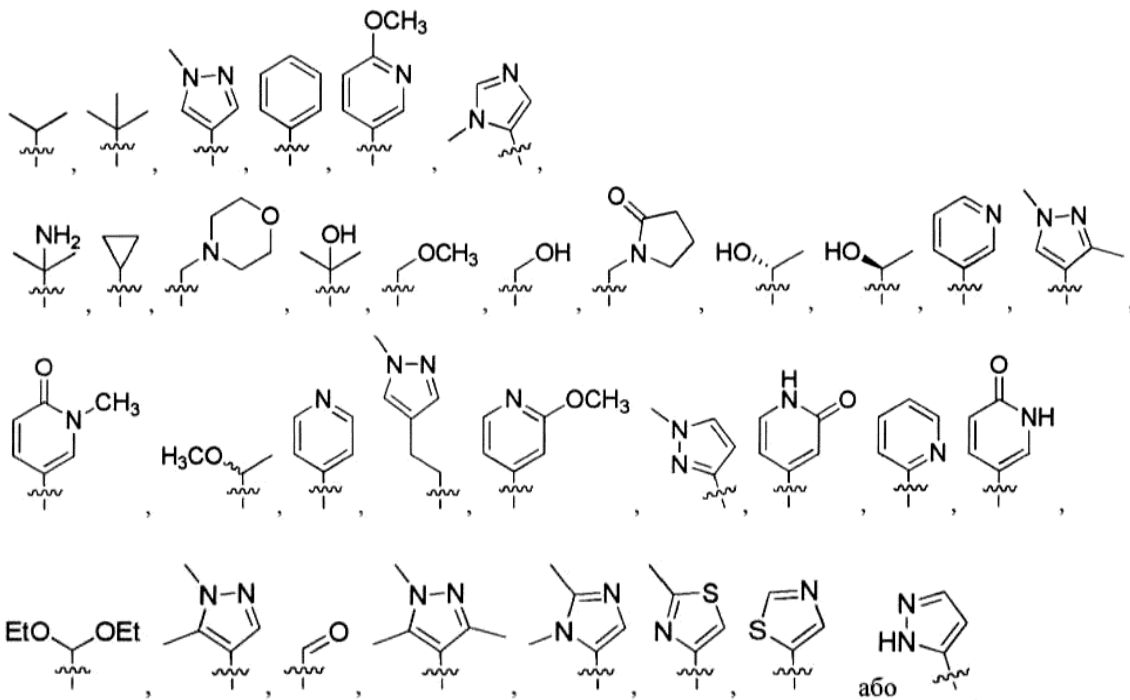
5 причому R^A означає OH, алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

$x = 1, 2, 3, 4, 5$ або 6 ; i

R^7, R^8 і R^9 означають, кожний незалежно, водень, OH, алкокси, NH_2 , NH (алкіл), N (алкіл) $_2$, алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил.

6. Сполука за п. 5, в якій R^1 означає:

10 метил,



7. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій R^1 означає 5-10-членний гетероарил.

8. Сполука за п. 7, в якій R^1 означає 6-членний гетероарил.

15 9. Сполука за п. 8, в якій R^1 означає піридиніл або піримідиніл.

10. Сполука за п. 7, в якій R^1 означає 5-членний гетероарил.

11. Сполука за п. 10, в якій R^1 означає тіазоліл, піразоліл або імідазоліл.

12. Сполука за будь-яким з пп. 7-11, в якій гетероарил заміщений одним або більше алкілами.

20 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, в якій В означає арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

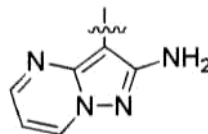
14. Сполука за п. 13, в якій В означає арил або 3-6-членний циклоалкіл.

15. Сполука за п. 14, в якій В означає феніл, заміщений 0, 1, 2 або 3 R^z , причому кожний випадок R^z незалежно означає галоген або алкіл.

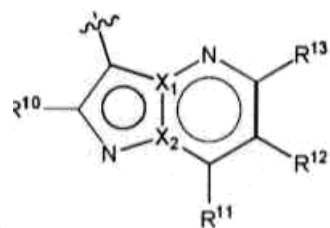
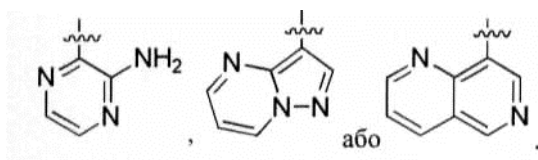
16. Сполука за п. 15, в якій В означає незаміщений феніл.



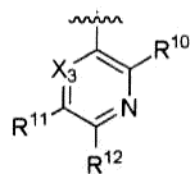
25 17. Сполука за п. 14, в якій В означає



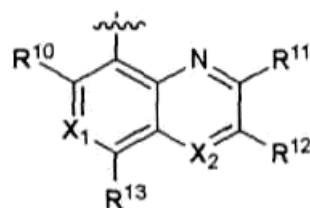
18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, в якій W^d означає



19. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, в якій W^d означає один з X_1 і X_2 означає C, і інший означає N.



20. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, в якій W^d означає або CR^{13} .

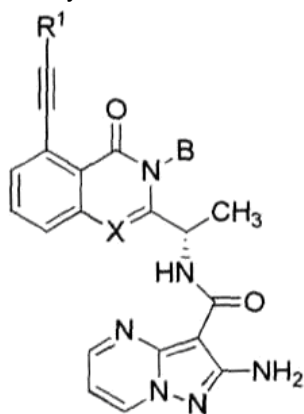


21. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, в якій W^d означає з X_1 і X_2 означає N, і інший означає CR^{13} .

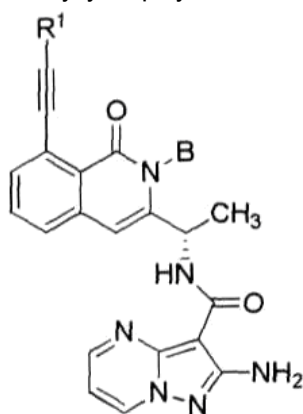
22. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, в якій X означає CH.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, в якій X означає N.

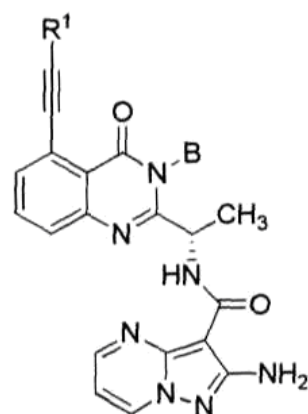
24. Сполука за п. 4, яка являє собою сполуку Формули II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI або XII:



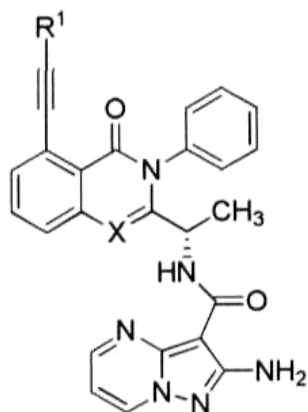
II



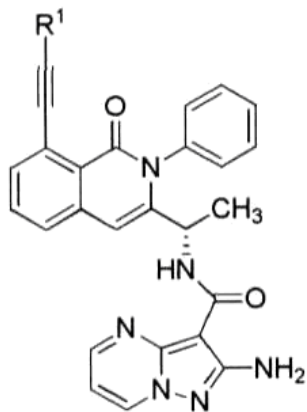
III



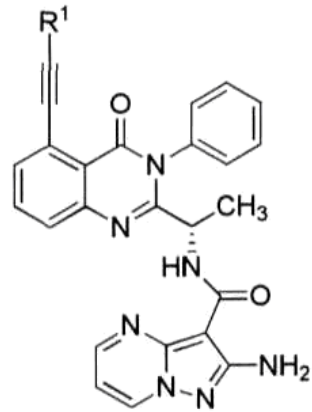
IV



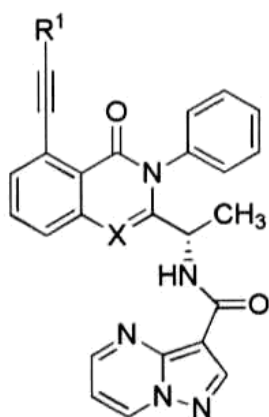
V



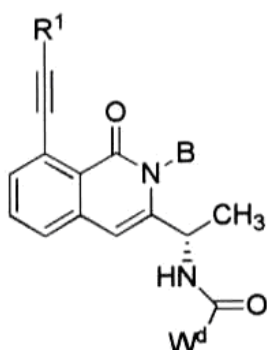
VI



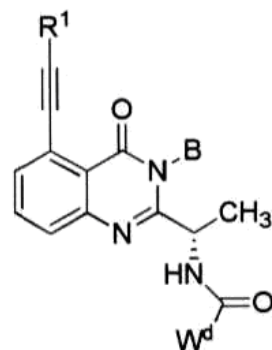
VII



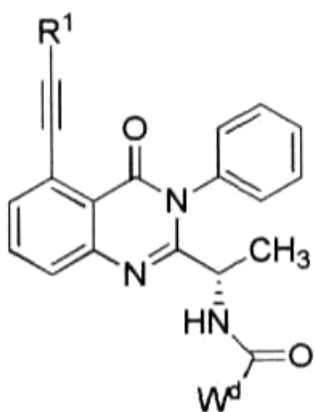
VIII



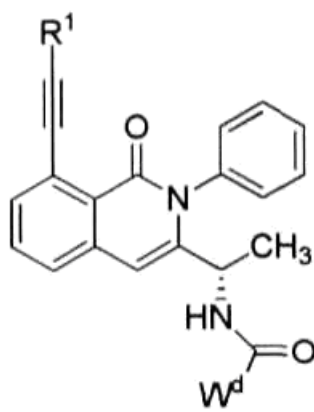
IX



X



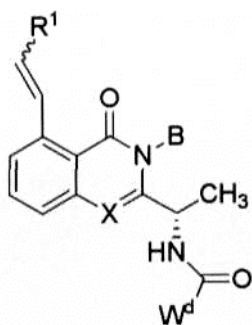
XI або



XII

або її фармацевтично прийнятна сіль.

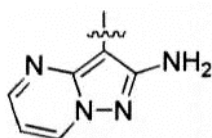
5 25. Сполука за п. 3, яка являє собою сполуку Формули (А):



Формула (А)

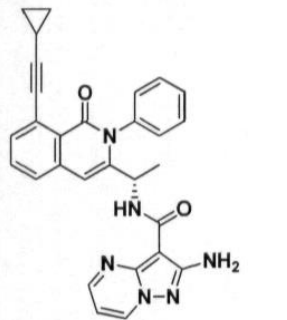
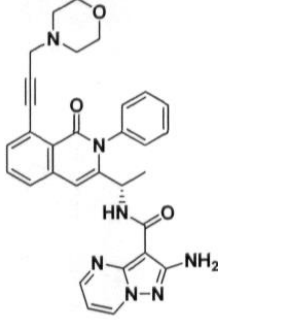
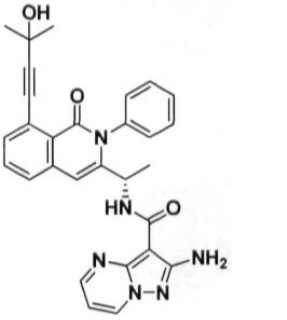
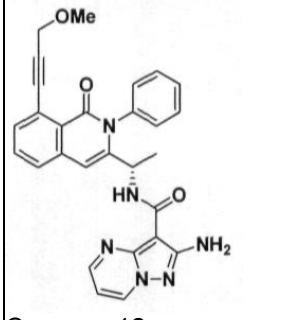
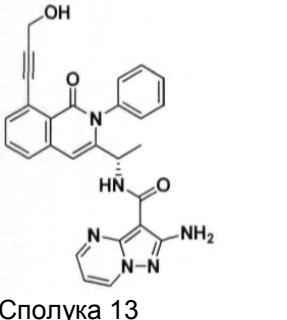
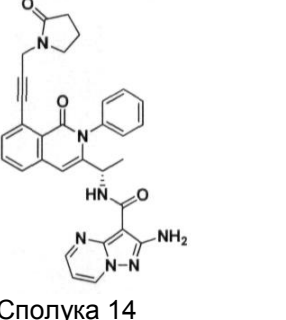
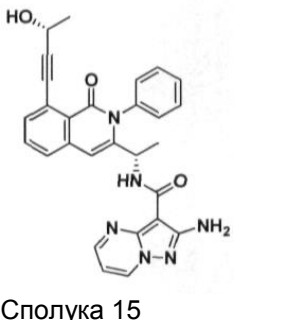
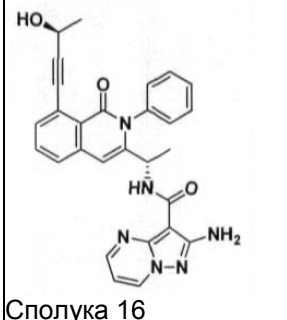
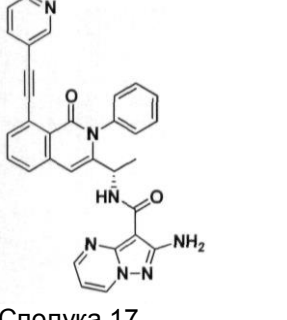
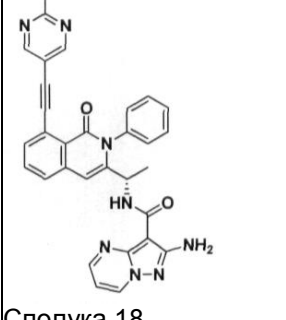
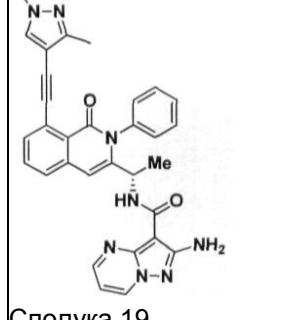
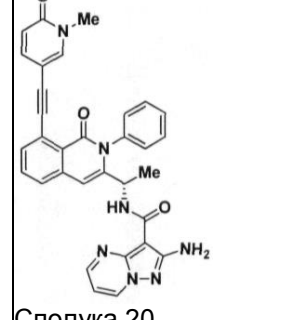
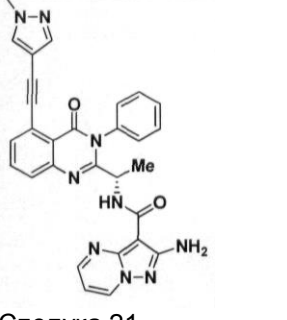
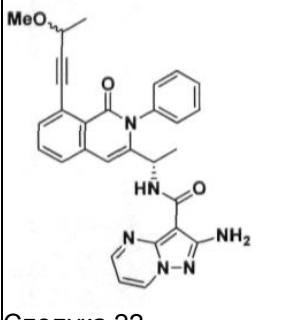
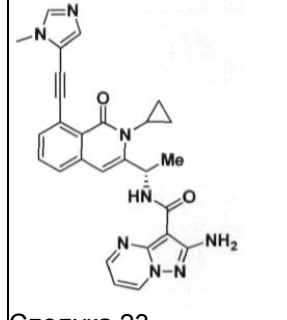
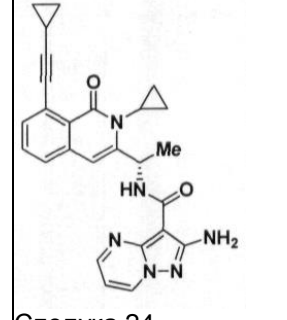
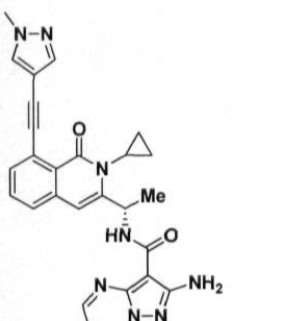
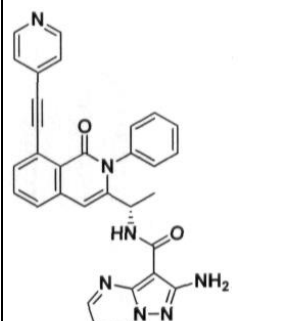
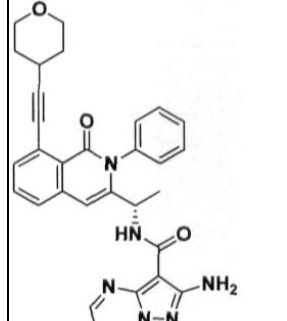
або її фармацевтично прийнятна сіль.

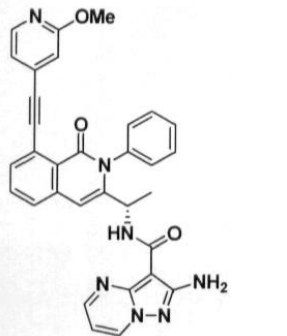
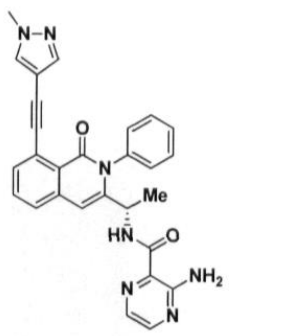
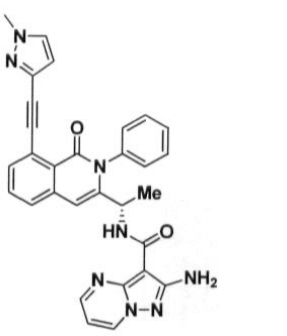
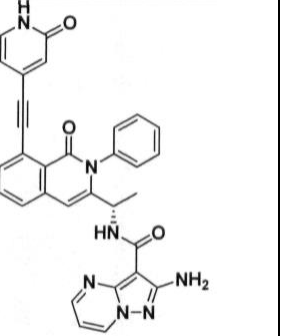
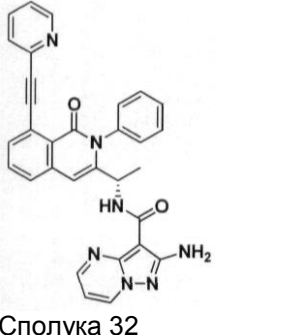
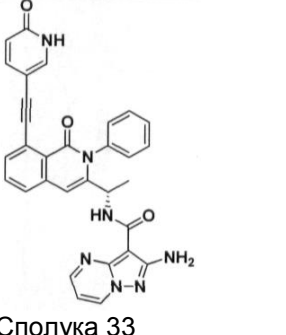
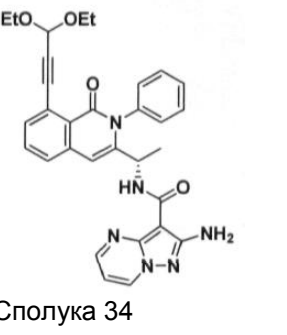
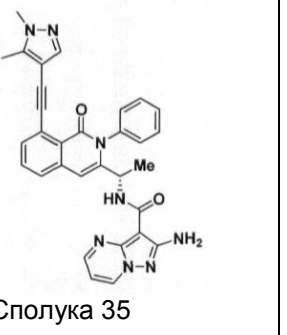
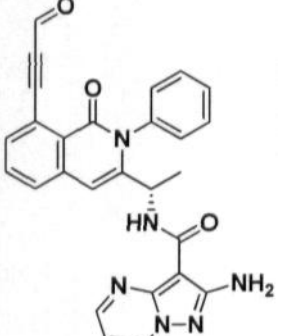
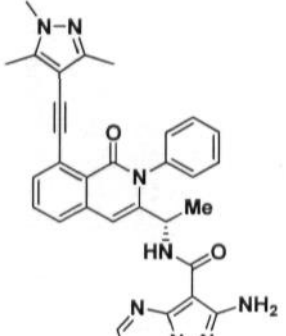
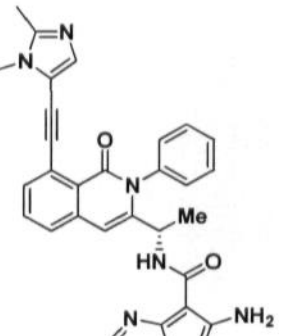
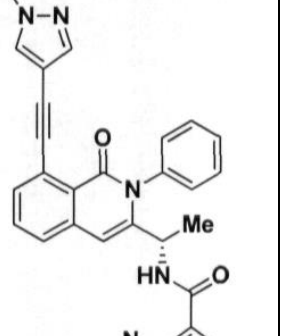
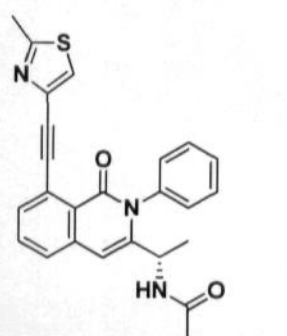
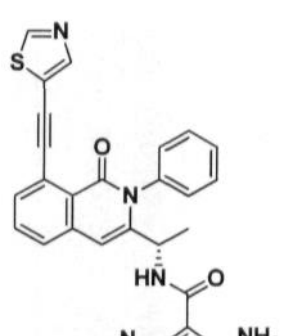
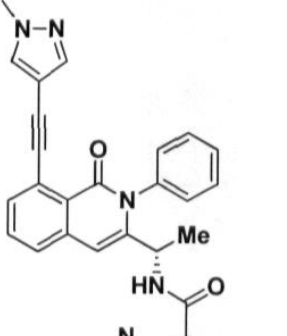
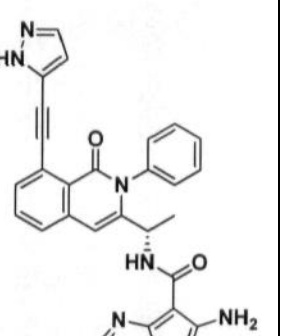
26. Сполука за п. 25, в якій R^1 означає алкіл або гетероарил.
 27. Сполука за п. 26, в якій R^1 означає гетероарил.
 28. Сполука за п. 26, в якій R^1 означає алкіл.
 29. Сполука за будь-яким з пп. 25-28, в якій В означає феніл.
 30. Сполука за будь-яким з пп. 25-29, в якій Х означає СН.
 31. Сполука за будь-яким з пп. 25-29, в якій Х означає N.
 32. Сполука за будь-яким з пп. 25-31, в якій W^d означає

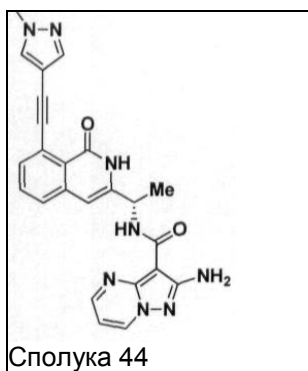
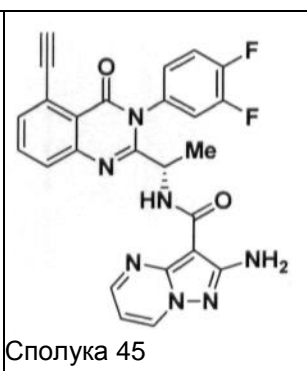
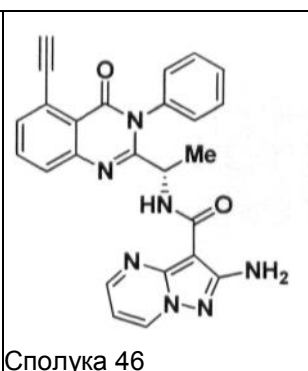
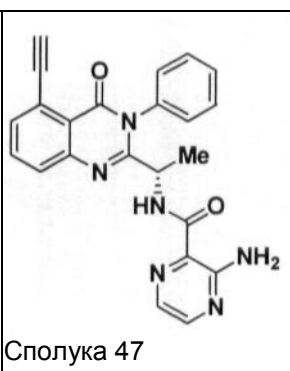
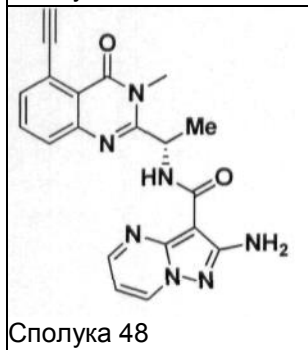
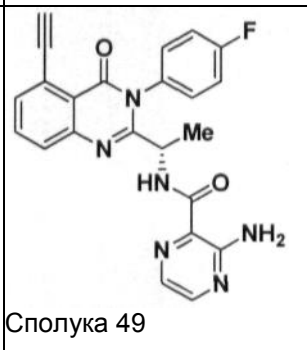
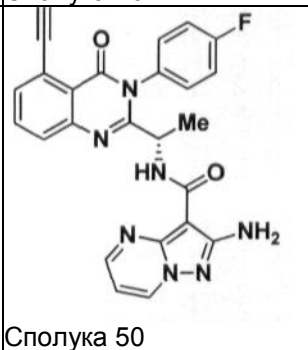
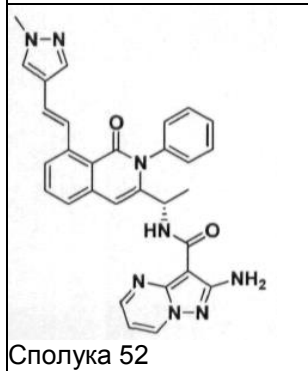
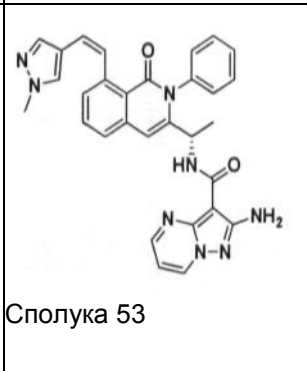
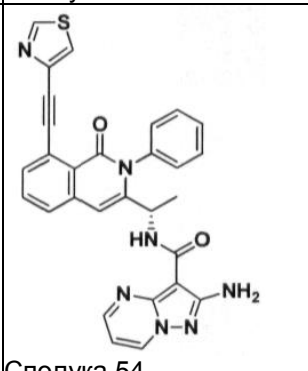
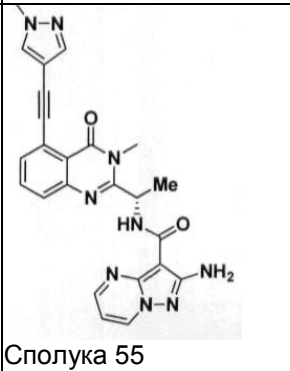
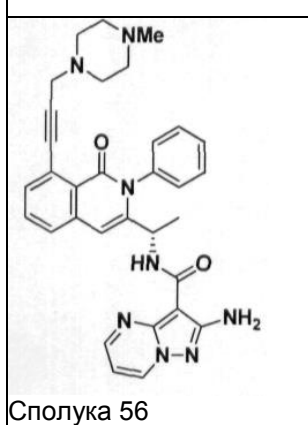
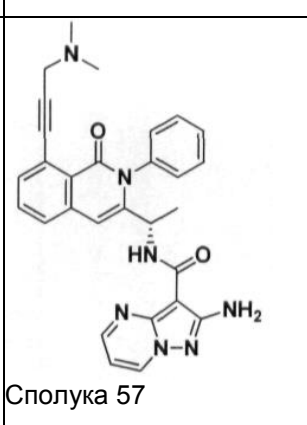
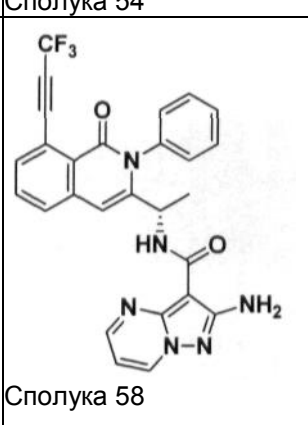
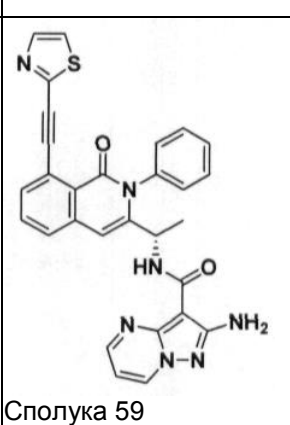


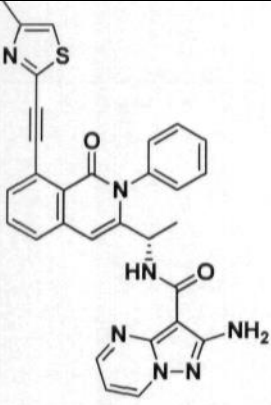
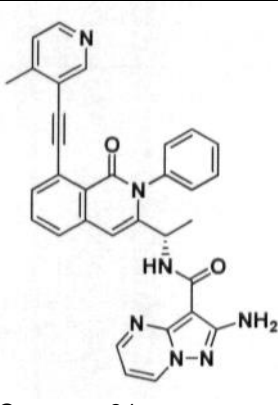
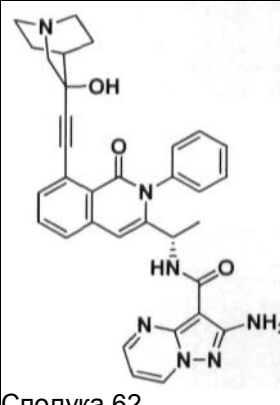
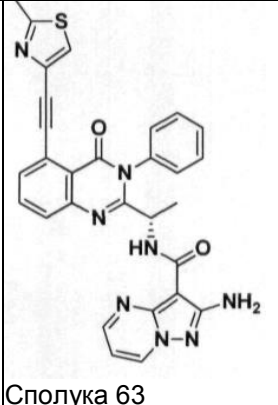
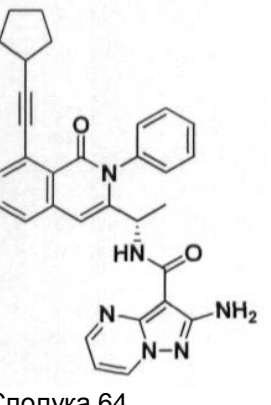
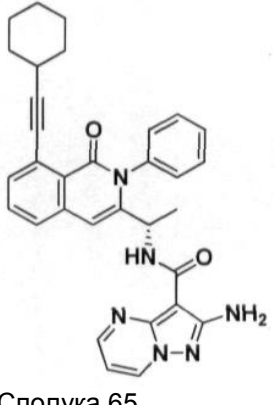
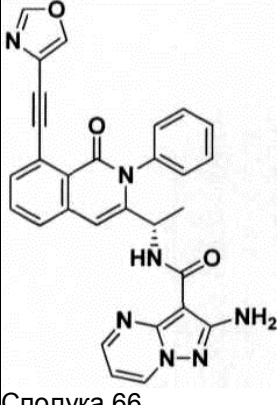
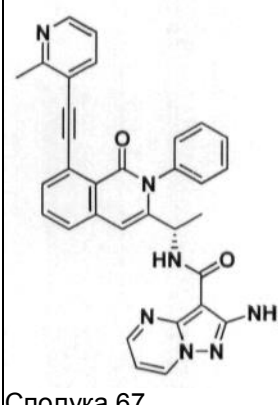
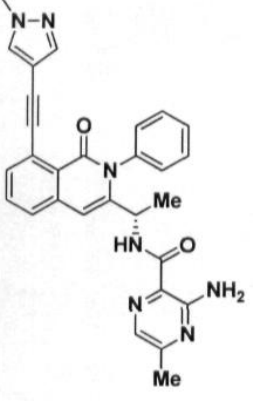
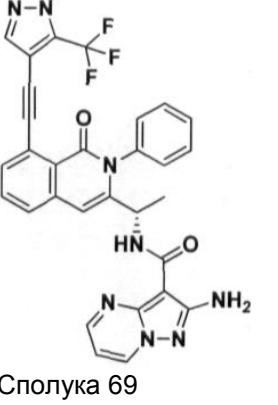
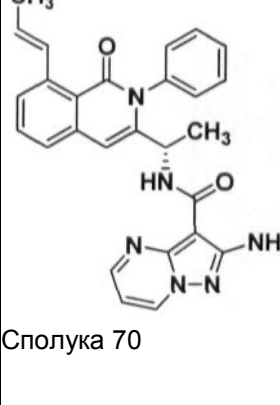
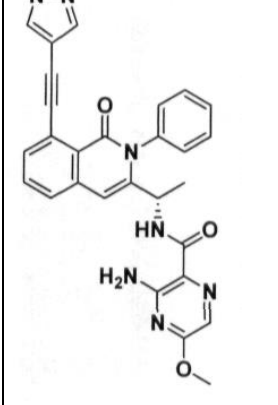
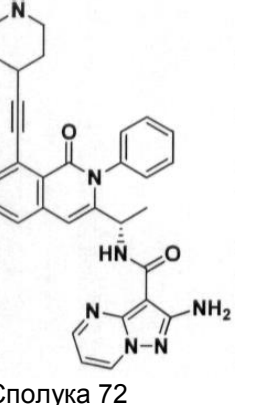
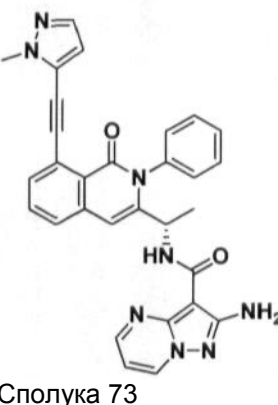
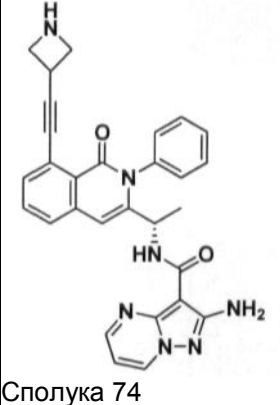
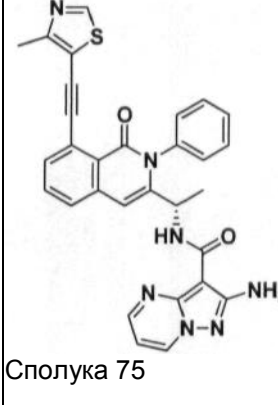
33. Сполука за п. 1, в якій сполука знаходиться в (S)-стереохімічній конфігурації.
 34. Сполука за п. 1, яка характеризується тим, що сполука являє собою S-енантімер, що має енантімерну чистоту, більшу ніж 75 %.
 35. Сполука, яка являє собою:

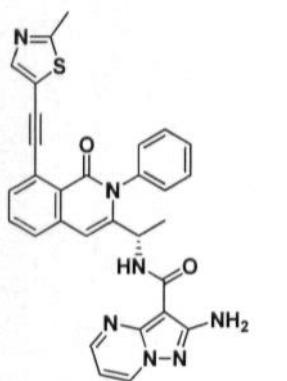
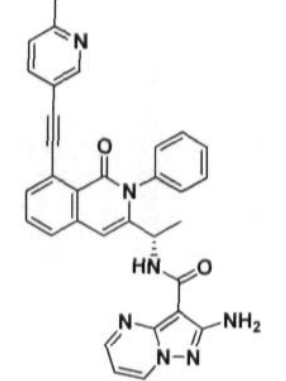
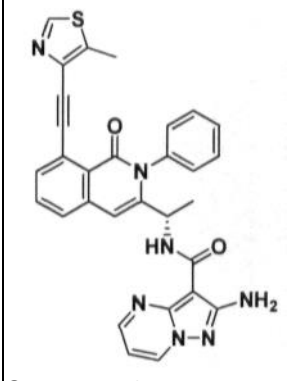
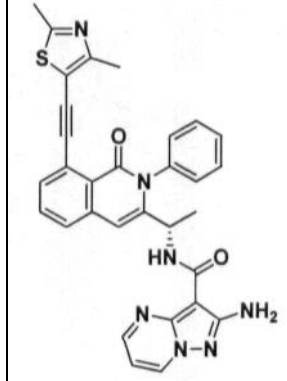
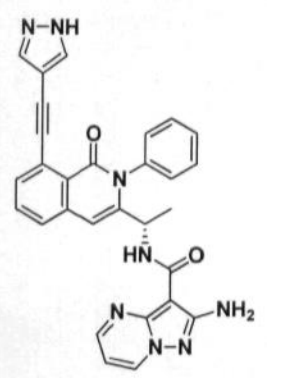
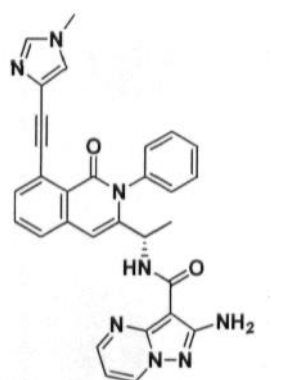
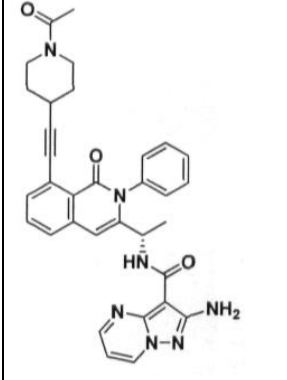
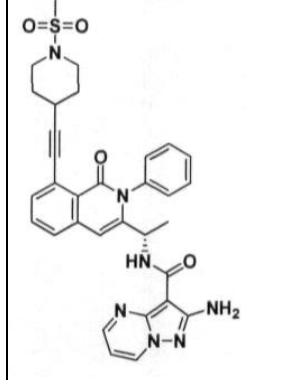
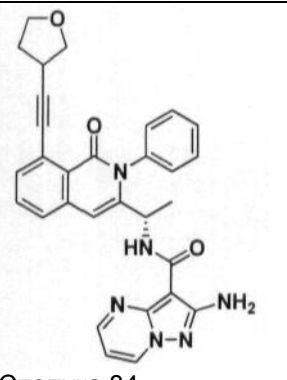
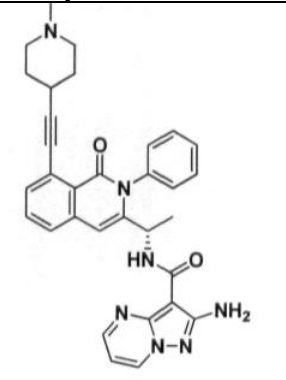
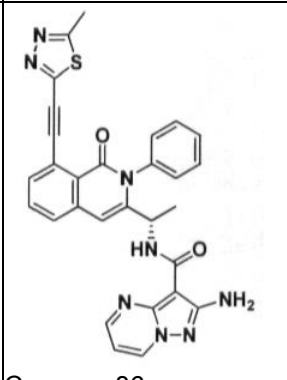
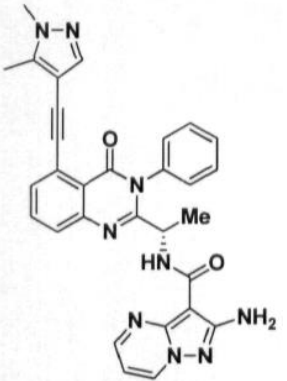
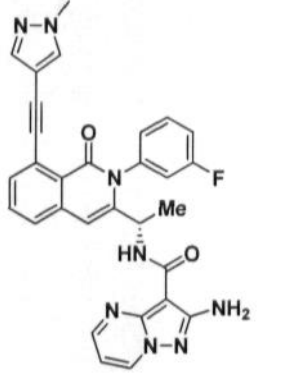
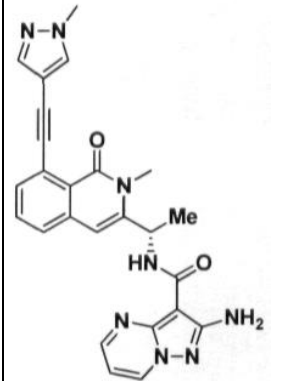
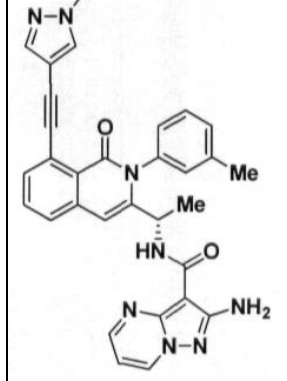
<p>Сполука 1</p>	<p>Сполука 2</p>	<p>Сполука 3</p>	<p>Сполука 4</p>
<p>Сполука 5</p>	<p>Сполука 6</p>	<p>Сполука 7</p>	<p>Сполука 8</p>

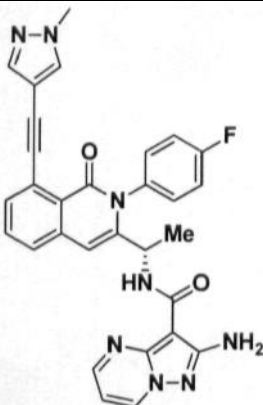
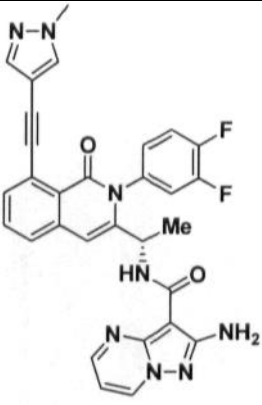
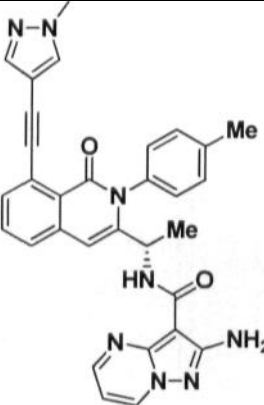
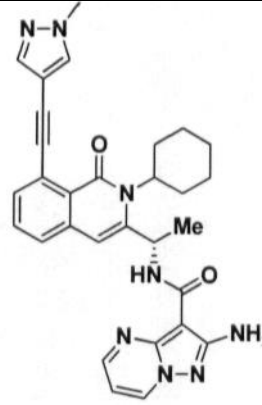
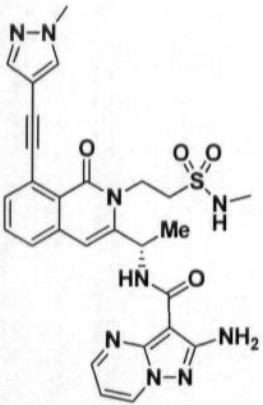
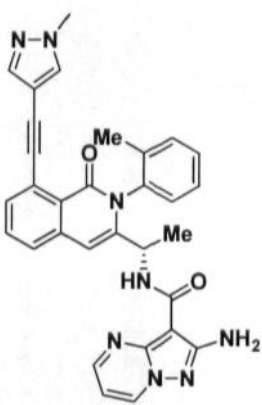
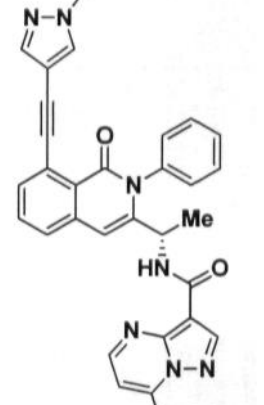
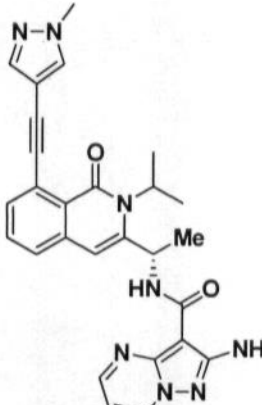
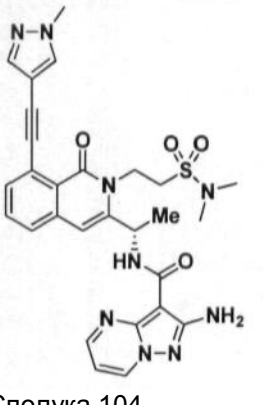
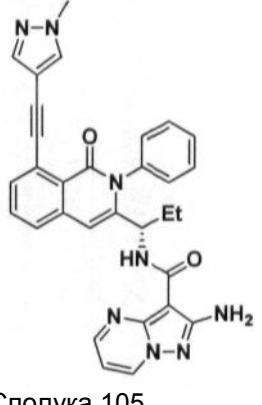
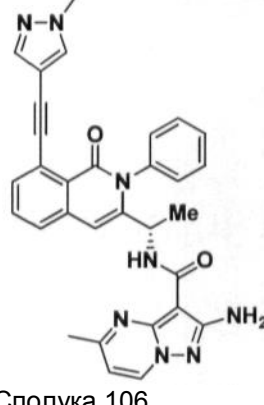
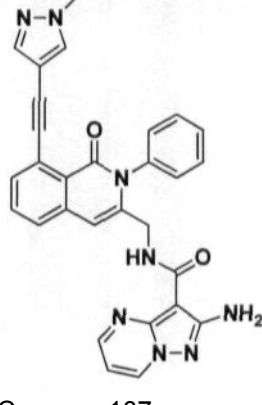
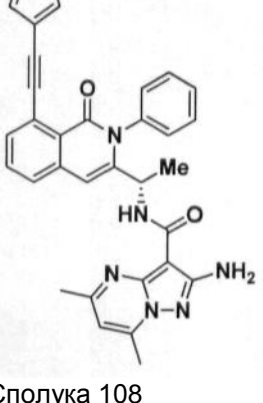
			
Сполука 9	Сполука 10	Сполука 11	Сполука 12
			
Сполука 13	Сполука 14	Сполука 15	Сполука 16
			
Сполука 17	Сполука 18	Сполука 19	Сполука 20
			
Сполука 21	Сполука 22	Сполука 23	Сполука 24
			
Сполука 25	Сполука 26	Сполука 27	

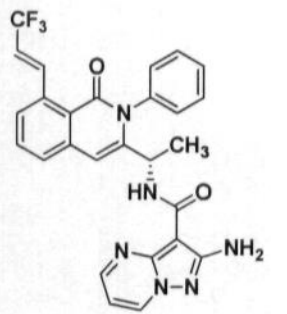
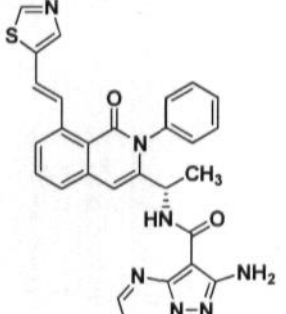
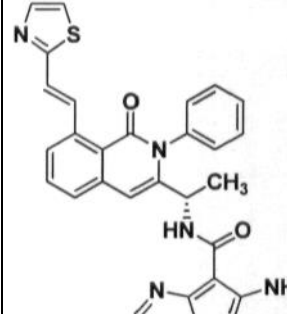
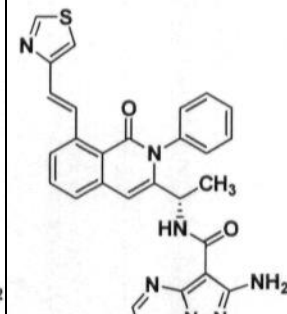
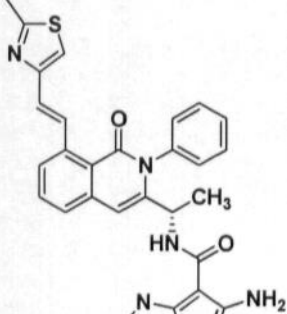
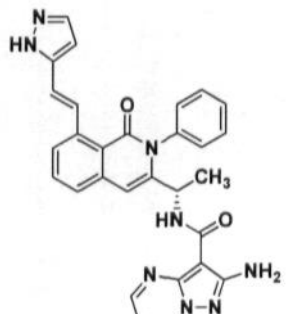
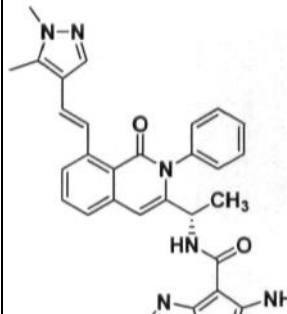
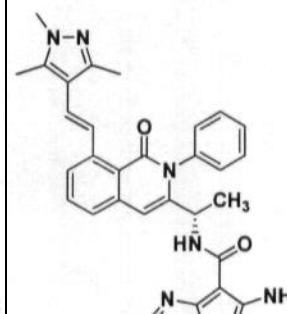
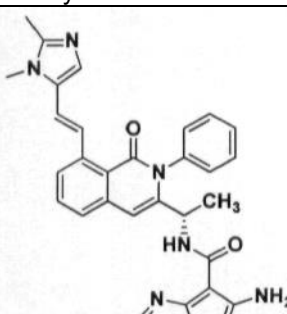
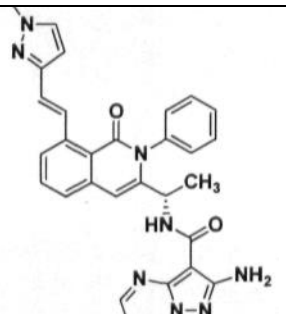
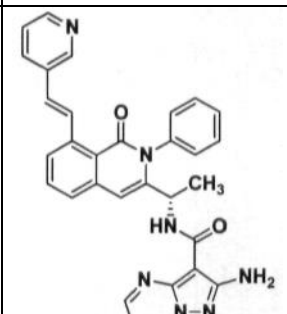
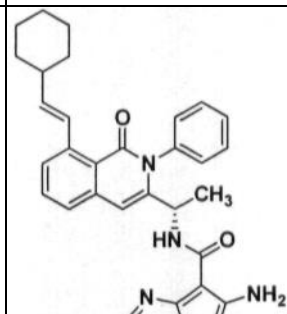
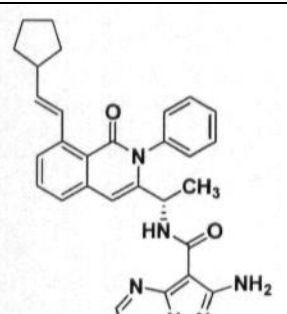
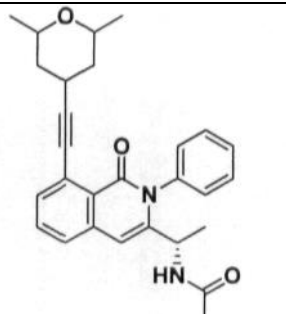
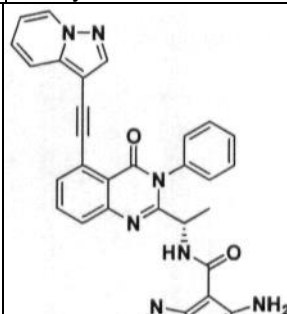
			
Сполука 28	Сполука 29	Сполука 30	Сполука 31
			
Сполука 32	Сполука 33	Сполука 34	Сполука 35
			
Сполука 36	Сполука 37	Сполука 38	Сполука 39
			
Сполука 40	Сполука 41	Сполука 42	Сполука 43

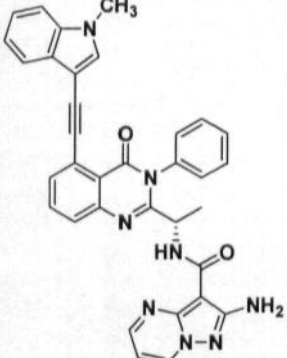
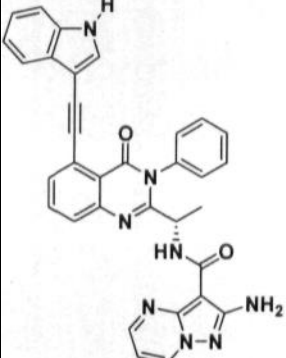
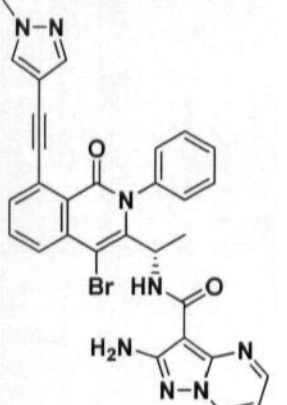
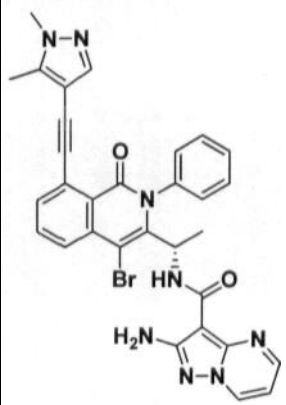
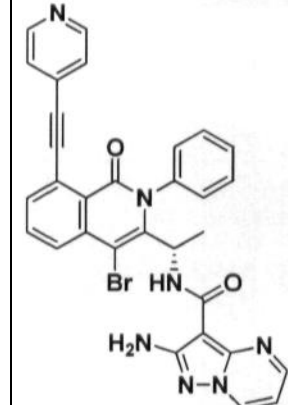
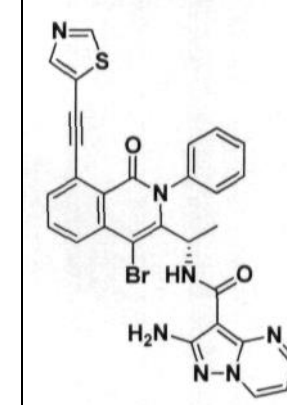
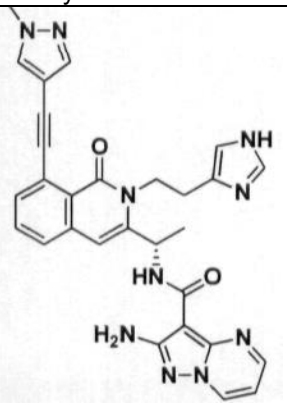
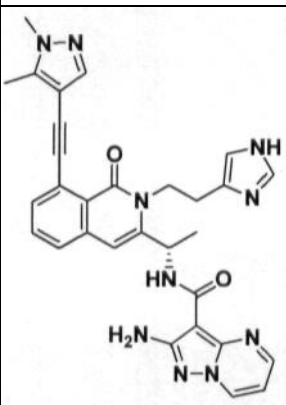
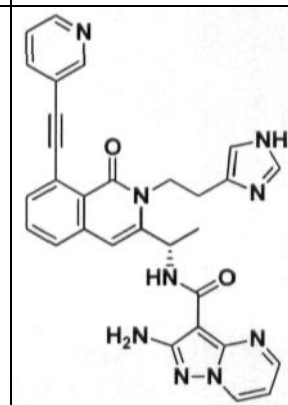
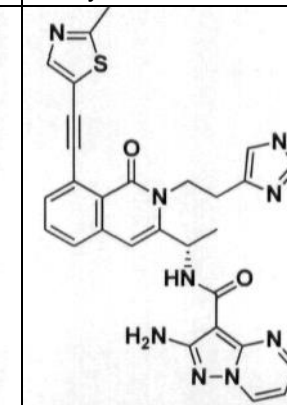
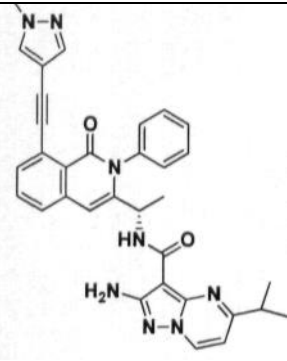
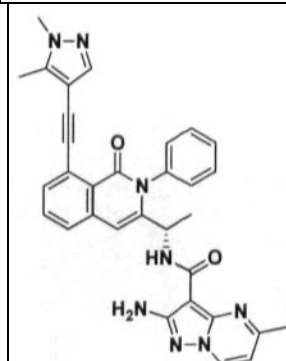
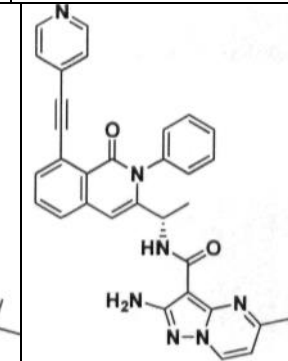
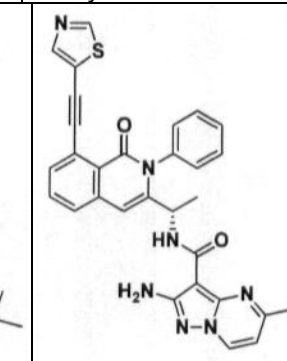
 <p>Сполука 44</p>	 <p>Сполука 45</p>	 <p>Сполука 46</p>	 <p>Сполука 47</p>
 <p>Сполука 48</p>	 <p>Сполука 49</p>	 <p>Сполука 50</p>	
 <p>Сполука 52</p>	 <p>Сполука 53</p>	 <p>Сполука 54</p>	 <p>Сполука 55</p>
 <p>Сполука 56</p>	 <p>Сполука 57</p>	 <p>Сполука 58</p>	 <p>Сполука 59</p>

			
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

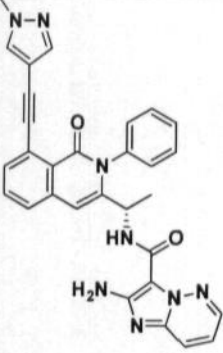
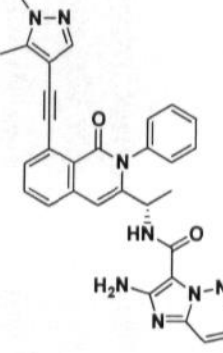
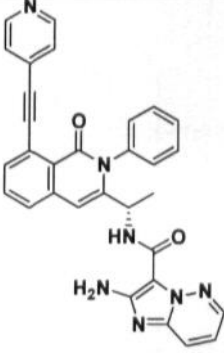
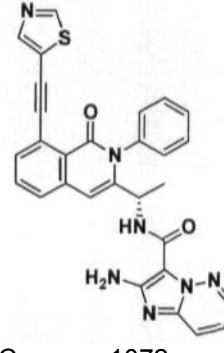
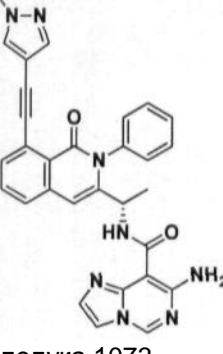
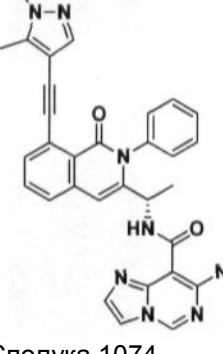
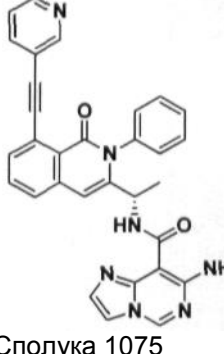
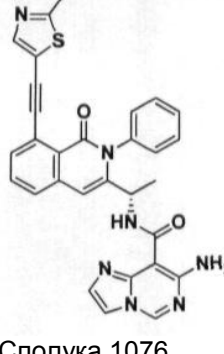
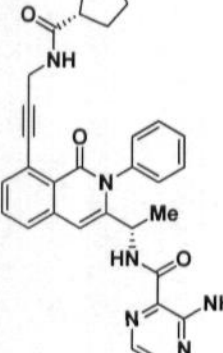
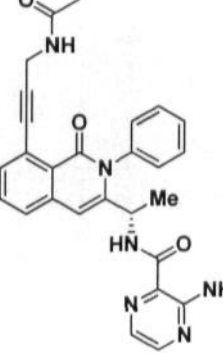
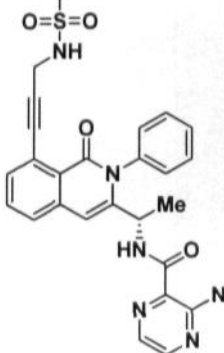
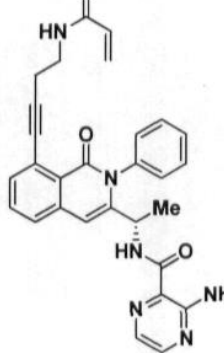
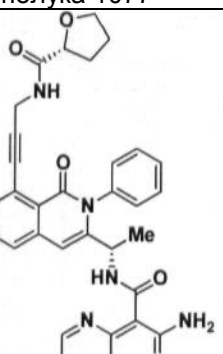
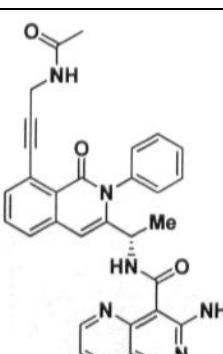
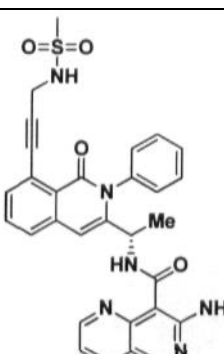
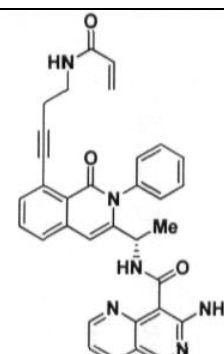
			
Сполука 76	Сполука 77	Сполука 78	Сполука 79
			
Сполука 80	Сполука 81	Сполука 82	Сполука 83
			
Сполука 84	Сполука 85	Сполука 86	
			
Сполука 88	Сполука 93	Сполука 94	Сполука 95

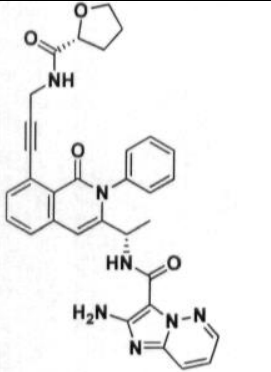
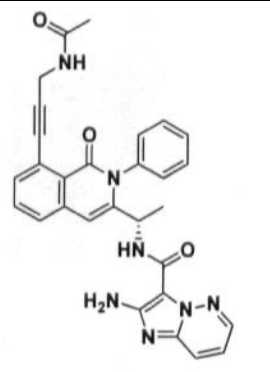
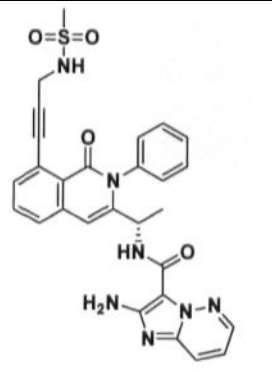
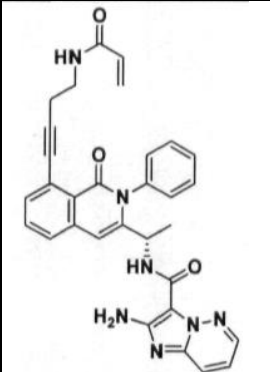
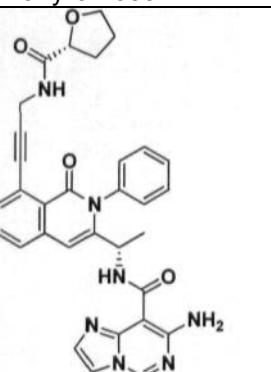
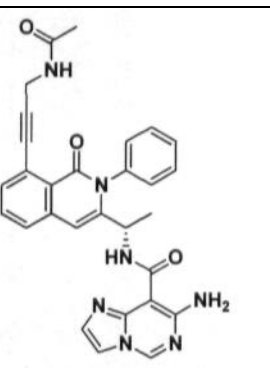
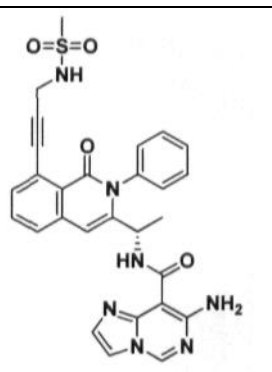
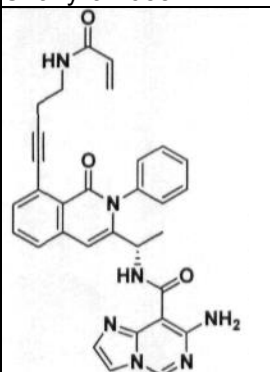
 <p>Сполука 96</p>	 <p>Сполука 97</p>	 <p>Сполука 98</p>	 <p>Сполука 99</p>
 <p>Сполука 100</p>	 <p>Сполука 101</p>	 <p>Сполука 102</p>	 <p>Сполука 103</p>
 <p>Сполука 104</p>	 <p>Сполука 105</p>	 <p>Сполука 106</p>	 <p>Сполука 107</p>
 <p>Сполука 108</p>			

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

 <p>Сполука 1017</p>	 <p>Сполука 1018</p>		
 <p>Сполука 1041</p>	 <p>Сполука 1042</p>	 <p>Сполука 1043</p>	 <p>Сполука 1044</p>
 <p>Сполука 1045</p>	 <p>Сполука 1046</p>	 <p>Сполука 1047</p>	 <p>Сполука 1048</p>
 <p>Сполука 1049</p>	 <p>Сполука 1050</p>	 <p>Сполука 1051</p>	 <p>Сполука 1052</p>

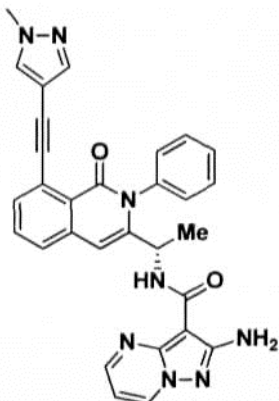
Сполука 1053	Сполука 1054	Сполука 1055	Сполука 1056
Сполука 1057	Сполука 1058	Сполука 1059	Сполука 1060
Сполука 1061	Сполука 1062	Сполука 1063	Сполука 1064
Сполука 1065	Сполука 1066	Сполука 1067	Сполука 1068

			
Сполука 1069	Сполука 1070	Сполука 1071	Сполука 1072
			
Сполука 1073	Сполука 1074	Сполука 1075	Сполука 1076
			
Сполука 1077	Сполука 1078	Сполука 1079	Сполука 1080
			
Сполука 1081	Сполука 1082	Сполука 1083	Сполука 1084

			
Сполука 1085	Сполука 1086	Сполука 1087	Сполука 1088
			
Сполука 1089	Сполука 1090	Сполука 1091 або	Сполука 1092

або її фармацевтично прийнятна сіль.

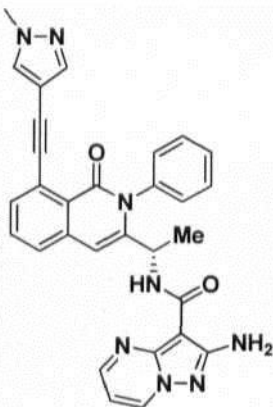
36. Сполука, яка являє собою:



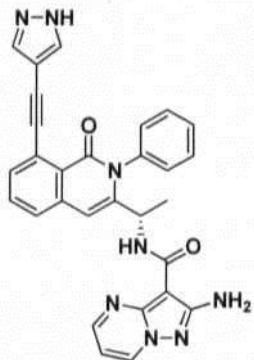
Сполука 4,

5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

37. Сполука, яка являє собою:



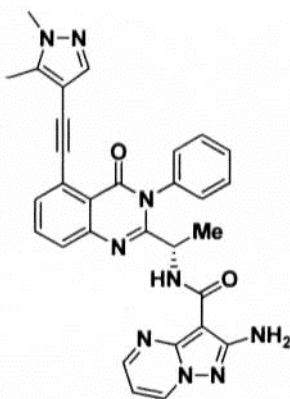
38. Сполука, яка являє собою:



Сполука 80,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

39. Сполука, яка являє собою:



Сполука 88,

5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

40. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-39 і фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач або носій.

41. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 36 і фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач або носій.

10

42. Спосіб інгібування кінази PI3, що включає контактування кінази PI3 з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або композицією за п. 40 або 41.

43. Спосіб за п. 42, в якому кіназа PI3 присутня в клітині.

44. Спосіб за п. 42 або 43, в якому інгібування має місце у пацієнта, який страждає на порушення, опосередковане PI3K.

15

45. Спосіб лікування або профілактики опосередкованого PI3K порушення у пацієнта, що включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або композиції за п. 40 або 41.

46. Спосіб за п. 44 або 45, в якому опосередковане PI3K порушення являє собою порушення, опосередковане PI3K-γ.

20

47. Спосіб за п. 44 або 45, в якому опосередковане PI3K порушення являє собою рак, ураження кісток, респіраторне захворювання, запальне захворювання або аутоімунне захворювання.

48. Спосіб за п. 47, в якому опосередковане PI3K порушення являє собою рак.

25

49. Спосіб за п. 48, в якому рак являє собою гематологічний рак.

50. Спосіб за п. 49, в якому гематологічний рак являє собою лейкоз або лімфому.

51. Спосіб за п. 49, в якому гематологічний рак являє собою гострий лімфолейкоз (ALL), хронічний лімфолейкоз (CLL), пролімфоцитарний лейкоз (PLL), волосатоклітинний лейкоз (HLL) і макроглобулінемію Вальденстрема (WM); периферичні Т-клітинні лімфоми (PTCL), Т-клітинний лейкоз/лімфому дорослих (ATL), шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL), лейкоз з великих зернистих лімфоцитів (LGL), гострий мієлоцитарний лейкоз (AML), лімфому Ходжкіна (HL), неходжкінську лімфому (NHL), фолікулярну лімфому, дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL),

30

мантійноклітинну лімфому (MCL), мастоцитоз, множинну мієлому (MM), мієлодиспластичний синдром (MDS) або мієлопроліферативне порушення (MPD).

52. Спосіб за п. 48, в якому рак являє собою солідну пухлину.

53. Спосіб за п. 48, в якому рак вибраний з одного або більше наступних видів, що являють собою: рак мозку, рак шкіри, рак голови і шиї, нейроендокринний рак, рак підшлункової залози, рак легень, рак молочної залози, рак передміхурової залози, тестикулярний рак, рак стравоходу, рак печінки, рак шлунку, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак яєчників, рак шийки матки, рак матки, рак ендометрія, рак сечового міхура, рак нирки і вірус-індукований рак.

54. Спосіб за п. 48, в якому рак вибраний з одного або більше наступних видів, що являють собою: медулобластому, базальну клітинну карциному, гліому, нирково-клітинний рак, шлунково-кишкову стромальну пухлину (GIST), меланому, примітивну нейроектодермальну пухлину (PNT), саркому м'яких тканин, фібросаркому, міксосаркому, ліпосаркому, хондросаркому, остеосаркому, хордому, ангіосаркому, ендотеліосаркому, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліосаркому, синовіому, мезотеліому, лейоміосаркому, перехідно-клітинний рак в сечовому міхурі, епітеліальну карциному, плоскоклітинну карциному, аденокарциному, бронхогенну карциному, нирково-клітинний рак, злоякісну гепатому, карциноїдну пухлину і гліобластому.

55. Спосіб за п. 52, в якому солідна пухлина являє собою меланому, рак легень, рак голови і шиї, нирково-клітинну карциному, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак прямої кишки, гліобластому, рак надниркової залози, мезотеліому, колоректальний рак, рак яєчників або рак ендометрію.

56. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою рак молочної залози.

57. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою рак голови і шиї.

58. Спосіб за п. 57, в якому рак голови і шиї являє собою плоскоклітинну карциному.

59. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою рак легені.

60. Спосіб за п. 59, в якому рак легені являє собою недрібноклітинний рак легені.

61. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою меланому.

62. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою рак прямої кишки.

63. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою гліобластому.

64. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою нирково-клітинну карциному.

65. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою рак надниркової залози.

66. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою мезотеліому.

67. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою колоректальний рак.

68. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою рак яєчників.

69. Спосіб за п. 55, в якому солідна пухлина являє собою рак ендометрію.

70. Спосіб за будь-яким з 48-69, в якому рак або солідна пухлина є метастатичним(ою).

71. Спосіб за будь-яким з пп. 48-69, в якому рак або солідна пухлина рецидивує після або є рефрактерною до попередньої терапії.

72. Спосіб за п. 47, в якому PI3K опосередковане порушення являє собою ураження кісток.

73. Спосіб за п. 72, де порушення є наслідком порушення функції остеокластів.

74. Спосіб за п. 47, в якому PI3K опосередковане порушення являє собою респіраторне захворювання, вибране з групи, що складається із астми, муковісцидозу, емфіземи, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD), хронічного бронхіту, бронхоектазу, гострого респіраторного дистрес-синдрому, захворювання респіраторного тракту, легеневого фіброзу і легеневої гіпертензії.

75. Спосіб за п. 74, в якому респіраторне захворювання являє собою хронічну обструктивну хворобу легень (COPD).

76. Спосіб за п. 74, в якому респіраторне захворювання являє собою астму.

77. Спосіб за п. 47, в якому PI3K опосередковане порушення являє собою артрит.

78. Спосіб за будь-яким з пп. 45-77, в якому терапевтично ефективна кількість сполуки становить приблизно від 0,1 мг до приблизно 100 мг в день, приблизно від 1 мг до 50 мг в день, приблизно від 5 мг до 40 мг в день, або приблизно від 10 мг до 30 мг в день.

79. Спосіб за будь-яким з пп. 45-77, в якому сполуку вводять через день.

80. Спосіб за будь-яким з пп. 45-77, в якому сполуку вводять один раз на день.

81. Спосіб за будь-яким з пп. 45-77, в якому сполуку вводять два рази на день.

82. Спосіб за будь-яким з пп. 45-81, в якому сполуку вводять перорально.

83. Спосіб за будь-яким з пп. 45-81, в якому сполуку вводять шляхом інгаляції.

84. Спосіб за будь-яким з пп. 45-83, що додатково включає введення пацієнту одного або більше інших терапевтичних агентів або застосування однієї або більше інших терапій.

85. Спосіб за п. 84, в якому інший терапевтичний агент являє собою Norvir (ритонавір).

86. Спосіб за п. 84, в якому інший терапевтичний агент являє собою PI3K-дельта інгібітор.
87. Спосіб за п. 86, в якому PI3K-дельта інгібітор являє собою селективний PI3K-дельта інгібітор.
- 5 88. Спосіб за п. 86, в якому PI3K-дельта інгібітор являє собою GS-1101 (Cal-101) або AMG319, або їх суміш.
89. Спосіб за п. 84, в якому інший терапевтичний агент являє собою інгібітор mTOR.
90. Спосіб за п. 84, в якому інший терапевтичний агент являє собою костимулюючий модулятор, імуностимулятор або інгібітор CXCL12/CXCR4.
- 10 91. Спосіб за п. 84, в якому інший терапевтичний агент являє собою інгібітор HDAC, інгібітор протеосоми, антитіло CD28, антитіло CD30 або антитіло CD40.
92. Спосіб за п. 84, в якому інший терапевтичний агент являє собою GM-CSF.
93. Спосіб за п. 84, в якому інший терапевтичний агент являє собою гемцитабін, циклофосфамід, доцетаксел, паклітаксел, 5-FU або темозоломід.
94. Спосіб за п. 84, в якому інший терапевтичний агент являє собою агент проти ангіогенезу.
- 15 95. Спосіб за п. 84, в якому терапевтичний агент являє собою акситиніб або XL-184.
96. Спосіб за п. 84, в якому інша терапія являє собою радіаційну терапію.
97. Спосіб за п. 96, в якому сполуку або композицію вводять після радіаційної терапії.
98. Спосіб за п. 96, в якому сполуку або композицію вводять одночасно з радіаційною терапією.
99. Спосіб за п. 96, в якому сполуку або композицію вводять окремо після перерви в радіаційній терапії.
- 20 100. Спосіб за будь-яким з пп. 44-99, в якому пацієнтом є людина.
101. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-39 і PI3K-дельта інгібітор.
102. Композиція за п. 101, в якій PI3K-дельта інгібітор являє собою селективний PI3K-дельта інгібітор.
- 25 103. Композиція за п. 101, в якій PI3K-дельта інгібітор являє собою GS-1101 (Cal-101) або AMG319, або їх суміш.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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